

Analiza Kliniczna

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego
przeźbłonowego regulatora przewodnictwa (*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 26 maja 2022 r.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Spis treści

Wykaz skrótów.....	17
Streszczenie	22
ANALIZA KLINICZNA	68
1 Cel opracowania.....	69
2 Metodyka	69
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	70
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	70
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	71
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	73
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	75
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	76
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	76
2.2 Ocena bezpieczeństwa	76
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	76
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	77
2.5 Analiza statystyczna.....	77
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	79
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	108
5 Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs Placebo + IVA + TEZ + SoC; populacja homozygot F/F w wieku ≥ 12 lat – porównanie bezpośrednie	114
5.1 Opis metodyki włączonych badań	114
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	119
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	119
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	124
5.2.3 Zgodność populacji analizowanych badań z proponowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna.....	125
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	133
5.4 Skuteczność kliniczna.....	136
5.4.1.1 Jakość życia – CFQ-R, domena oddechowa	136

5.4.1.2	Jakość życia – CFQ-R, pozostałe domeny	138
5.4.1.3	Wydolność płuc – odsetek należnej wartości FEV1 (ppFEV1) [p.p.].....	139
5.4.1.3.1	Bezwzględna zmiana.....	139
5.4.1.3.2	Względna zmiana [%].....	143
5.4.1.4	Wydolność płuc – wartość FEV1 [litry].....	143
5.4.1.4.1	Bezwzględna zmiana [litry]	143
5.4.1.4.2	Względna zmiana [%].....	144
5.4.1.5	Infekcyjne zaostrzenia płucne.....	144
5.4.1.6	Wskaźnik BMI	146
5.4.1.6.1	Różnica wskaźnika BMI względem należnej wartości dla płci i wieku (z-score)	147
5.4.1.7	Masa ciała.....	148
5.4.1.8	Stężenie jonów chlorkowych w pocie	148
5.5	Bezpieczeństwo	151
5.5.1.1	Ogólne kategorie AEs.....	151
5.5.1.2	Poszczególne AEs.....	155
6	Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs Placebo + SoC; populacja homozygot F/F w wieku ≥12 lat – porównanie pośrednie.....	162
6.1	Opis metodyki włączonych badań	162
6.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	171
6.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	171
6.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	183
6.2.3	Wiarygodność zewnętrzna prób uwzględnionych w porównaniu pośrednim.....	188
6.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	200
6.4	Zakres analiz porównania pośredniego	205
6.5	Skuteczność kliniczna.....	210
6.5.1	Jakość życia – CFQ-R, domena oddechowa	210
6.5.2	Wydolność płuc – odsetek należnej wartości FEV1 (ppFEV1) [p.p.]	212
6.5.2.1	Bezwzględna zmiana.....	212
6.5.2.2	Względna zmiana [%].....	214
6.5.3	Wydolność płuc – wartość bezwzględna FEV1 [litry]	216
6.5.3.1	Bezwzględna zmiana.....	216

6.5.3.2	Względna zmiana [%].....	218
6.5.4	Ciężkie infekcyjne zaostrzenia płucne	219
6.5.5	Infekcyjne zaostrzenia płucne	221
6.5.6	Wskaźnik BMI	223
6.5.7	Stężenie jonów chlorkowych w pocie.....	225
6.6	Bezpieczeństwo	226
6.6.1	AEs ogółem.....	227
6.6.2	AEs związane z leczeniem (<i>related or possibly related</i>)	228
6.6.3	Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	230
6.6.4	Ciężkie AEs związane z leczeniem	232
6.6.5	AEs prowadzące do zakończenia leczenia	233
6.6.6	AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia	235
6.6.7	AEs o łagodnym nasileniu.....	236
6.6.8	AEs o umiarkowanym nasileniu.....	238
6.6.9	AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia – poważne (<i>severe</i>).....	239
6.6.10	Utrudnione oddychanie (<i>respiration abnormal</i>)	241
6.6.11	Kaszel	242
6.6.12	Ból głowy.....	244
6.6.13	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła.....	245
6.6.14	Zwiększenie ilości płwociny.....	247
6.6.15	Gorączka	248
6.6.16	Krwioplucie	250
6.6.17	Ból jamy ustnej i gardła.....	251
6.6.18	Zmęczenie.....	253
6.6.19	Nudności	254
6.6.20	Biegunka	256
6.6.21	Nieżyt nosa.....	257
6.6.22	Wysypka.....	259
6.6.23	Zwiększona aktywność ALT >3× GGN do ≤5× GGN	260
6.6.24	Zwiększona aktywność AST >3× GGN do ≤5× GGN	261
6.6.25	Zwiększona aktywność AST >8× GGN.....	263

6.6.26	Zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej >1,5× GGN do ≤2× GGN.....	264
6.6.27	Zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej >2× GGN do ≤3× GGN.....	266
7	Kaftrio® + Kalydeco®; populacja homozygot F/F oraz heterozygot F/MF w wieku 6-11 lat	268
7.1	Metodyka badania	268
7.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	269
7.2.1	Wiarygodność zewnętrzna badania <i>AURORA 6-11</i>	274
7.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	277
7.4	Skuteczność kliniczna.....	279
7.5	Bezpieczeństwo	281
7.6	Faza wydłużona badania <i>AURORA 6-11</i>	285
8	Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs Placebo + SoC; populacja homozygot F/F w wieku 6-11 lat – porównanie pośrednie.....	290
8.1	Metodyka porównania pośredniego.....	290
8.2	Podsumowanie badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim	291
8.3	Wyniki porównania pośredniego	293
9	Kaftrio® + Kalydeco® + SoC; populacja homozygot F/F w wieku ≥12 lat – badania rzeczywistej praktyki klinicznej	296
9.1	Opis metodyki.....	296
9.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	298
9.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	298
9.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	300
9.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	303
9.4	Skuteczność kliniczna.....	303
9.4.1	Parametry funkcji płuc	304
9.4.2	Wskaźnik masy ciała	306
9.4.3	Stężenie jonów chlorkowych w pocie.....	307
9.4.4	Antybiotykoterapia i zaostrzenia płucne	308
9.4.5	Hospitalizacje	309
9.4.6	Domena oddechowa CFQ-R	309
9.4.7	Śmiertelność i przeszczepienie narządów	310
9.5	Bezpieczeństwo	310

10	Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs Placebo +SoC; populacja heterozygot F/MF w wieku ≥12 lat – porównanie bezpośrednie	312
10.1	Opis metodyki włączonych badań	312
10.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	317
10.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania.....	317
10.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	320
10.2.3	Zgodność populacji badań z proponowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzną.....	323
10.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	327
10.4	Skuteczność kliniczna	329
10.4.1	Jakość życia – CFQ-R, domena oddechowa.....	332
10.4.2	Jakość życia – CFQ-R, pozostałe domeny	334
10.4.3	Wydolność płuc – odsetek należnej wartości FEV1 (ppFEV1) [p.p.].....	335
10.4.3.1	Bezwzględna zmiana	335
10.4.3.2	Względna zmiana [%].....	340
10.4.4	Wydolność płuc – wartość FEV1 [litry].....	340
10.4.4.1	Bezwzględna zmiana [litry]	340
10.4.4.2	Względna zmiana [%].....	341
10.4.5	Zaostrzenia płucne.....	341
10.4.5.1	Częstość zaostrzeń płucnych.....	341
10.4.5.2	Prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od zaostrzeń płucnych	342
10.4.5.3	Infekcyjne zaostrzenia płucne	342
10.4.6	Wskaźnik BMI.....	344
10.4.7	Masa ciała	345
10.4.8	Stężenie jonów chlorkowych w pocie	345
10.5	Bezpieczeństwo.....	347
10.5.1	Ogólne kategorie AEs.....	347
10.5.2	Poszczególne AEs.....	351
11	Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs Placebo + SoC; populacja heterozygot F/MF w wieku 6-11 lat – porównanie bezpośrednie	357
11.1	Opis metodyki włączonych badań	357

11.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	361
11.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania.....	361
11.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	363
11.2.3	Zgodność populacji badania <i>GALILEO</i> (populacja F/MF, 6-11 lat) z proponowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna.....	367
11.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	369
11.4	Skuteczność kliniczna	371
11.4.1	Wydolność płuc – wskaźnik LCl _{2,5}	371
11.4.2	Wydolność płuc – odsetek należnej wartości FEV1 (ppFEV1) [p.p.].....	372
11.4.2.1	Bezwzględna zmiana	372
11.4.3	Stężenie jonów chlorkowych w pocie	372
11.4.4	Jakość życia – CFQ-R, domena oddechowa.....	373
11.5	Bezpieczeństwo.....	374
11.5.1	TEAEs	374
12	Kaftrio® + Kalydeco® + SoC; populacja heterozygot F/MF w wieku ≥12 lat – badania rzeczywistej praktyki klinicznej	377
12.1	Opis metodyki.....	377
12.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	380
12.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania.....	380
12.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	382
12.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	386
12.4	Skuteczność kliniczna	387
12.4.1	Parametry funkcji płuc	387
12.4.2	Test 6-minutowego marszu	389
12.4.3	Wskaźnik masy ciała.....	389
12.4.4	Stężenie jonów chlorkowych w pocie	391
12.4.5	Antybiotykoterapia i zaostrzenia płucne.....	391
12.4.6	Domena oddechowa CFQ-R.....	392
12.4.7	Status osób oczekujących na przeszczepienie płuc.....	393
12.4.8	Hospitalizacje	393
12.4.9	Śmiertelność i przeszczepienie narządów	393

12.5	Bezpieczeństwo	394
13	Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs TEZ + IVA + SoC lub IVA + SoC; populacja heterozygot F/RF oraz F/G w wieku ≥12 lat – porównanie bezpośrednie.....	396
13.1	Opis metodyki włączonych badań	396
13.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	400
13.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania.....	400
13.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	403
13.2.3	Zgodność populacji badania AURORA F/RF F/G z proponowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna.....	406
13.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	409
13.4	Skuteczność kliniczna	411
13.4.1	Populacja ogółem.....	411
13.4.2	Populacja F/G.....	415
13.4.3	Populacja F/RF	417
13.5	Bezpieczeństwo.....	418
14	Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs Placebo + SoC; populacja heterozygot F/G w wieku ≥12 lat – porównanie pośrednie.....	424
14.1	Opis metodyki włączonych badań	424
14.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	431
14.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania.....	431
14.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	439
14.2.3	Wiarygodność zewnętrzna prób uwzględnionych w porównaniu pośrednim	445
14.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	449
14.4	Zakres analiz porównania pośredniego	453
14.5	Skuteczność kliniczna	457
14.5.1	Jakość życia – CFQ-R, domena oddechowa.....	457
14.5.2	Jakość życia – CFQ-R, pozostałe domeny	459
14.5.3	Wydolność płuc – odsetek należytnej wartości FEV1 (ppFEV1) [p.p.]; bezwzględna zmiana 463	
14.5.4	Stężenie jonów chlorkowych w pocie	464
14.5.5	Wskaźnik BMI.....	466

14.5.6	Wskaźnik <i>z-score</i> masy ciała dla wieku	468
15	Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs Placebo + SoC; populacja heterozygot F/RF w wieku ≥12 lat – porównanie pośrednie.....	470
15.1	Opis metodyki włączonych badań	470
15.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	475
15.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania.....	475
15.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	480
15.2.3	Wiarygodność zewnętrzna prób uwzględnionych w porównaniu pośrednim	484
15.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	487
15.4	Zakres analiz porównania pośredniego	490
15.5	Skuteczność kliniczna	494
15.5.1	Jakość życia – CFQ-R, domena oddechowa.....	494
15.5.2	Jakość życia – CFQ-R, pozostałe domeny	496
15.5.3	Wydolność płuc – odsetek należnej wartości FEV1 (ppFEV1) [p.p.]; bezwzględna zmiana 500	
15.5.4	Stężenie jonów chlorkowych w pocie	501
15.5.5	Wskaźnik BMI.....	503
15.5.6	Wskaźnik <i>z-score</i> masy ciała dla wieku	505
16	Kaftrio® + Kalydeco® + SoC; populacja heterozygot F/G lub F/RF w wieku ≥12 lat – badania rzeczywistej praktyki klinicznej	507
17	Kaftrio® + Kalydeco® + SoC; populacja F/MF i F/F w wieku ≥12 lat – faza wydłużona badań <i>AURORA F/MF</i> i <i>AURORA F/F (AURORA OLE)</i>	509
17.1	Skuteczność kliniczna	511
17.2	Bezpieczeństwo.....	517
17.3	Dodatkowa analiza post-hoc zmian ppFEV1 względem dopasowanej, nieleczonej kohorty	522
18	Kaftrio® + Kalydeco®; populacja F/x w wieku 6-11 lat – badania rzeczywistej praktyki klinicznej	527
18.1	Opis metodyki.....	527
18.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	528
18.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania.....	528
18.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	529

18.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	529
18.4	Skuteczność kliniczna	530
18.5	Bezpieczeństwo	530
19	Kaftrio® + Kalydeco® + SoC; populacja F/x w wieku ≥12 lat – badania rzeczywistej praktyki klinicznej	531
19.1	Opis metodyki	531
19.2	Charakterystyka włączonej populacji	538
19.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	538
19.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	544
19.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	550
19.4	Skuteczność kliniczna	554
19.4.1	Jakość życia – CFQ-R	554
19.4.2	Inne PROs – objawy zatokowo-nosowe (SNOT-22)	557
19.4.3	Odczucia pacjenta związane ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA	560
19.4.4	Odczucia opiekunów chorych związane ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA	561
19.4.5	Wydolność płuc – odsetek należytnej wartości FEV1 (ppFEV1) [p.p.], odsetek należytnej wartości FVC (ppFVC) [p.p.] i bezwzględna wartość FEV1 [litry] i FVC [litry]	562
19.4.5.1	Wydolność płuc – pozostałe parametry spirometryczne	567
19.4.6	Zaostrzenia płucne	568
19.4.7	Infekcyjne zaostrzenia płucne wymagające hospitalizacji	569
19.4.8	Niezaplanowane hospitalizacje	570
19.4.9	Wizyty medyczne i stosowanie antybiotyków związane z zakażeniami	570
19.4.10	Ocena zmian zatokowych w obrazie TK i endoskopii	571
19.4.11	Współczynnik BMI	572
19.4.11.1	Współczynnik BMI (<i>z-score</i>)	574
19.4.12	Masa ciała	576
19.4.13	Stężenie jonów chlorkowych w pocie	577
19.4.14	Ocena węchu	579
19.4.14.1	Test SIT	579
19.4.14.2	Kwestionariusz Zaburzeń Węchu	579
19.4.14.3	Zatkanie (<i>opacification</i>) szczeliny węchowej (<i>olfactory cleft</i>)	580

19.4.15	Wpływ na kwalifikację do przeszczepienia płuc	580
19.4.16	Ocena użyteczności zdrowotnej.....	582
19.4.17	Ocena produktywności i codziennej aktywności.....	583
19.4.18	Stosowanie leków współtowarzyszących	583
19.4.19	Stosowanie ELX/TEZ/IVA+IVA w czasie ciąży.....	585
19.5	Bezpieczeństwo.....	587
19.5.1	Ogółem	587
19.5.2	Ocena bezpieczeństwa podczas ciąży i/lub laktacji.....	588
20	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego	592
21	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA.....	597
22	Badania w toku	600
23	Podsumowanie wyników	606
23.1	Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs Placebo + IVA + TEZ + SoC; populacja homozygot F/F w wieku ≥12 lat – porównanie bezpośrednie	606
23.2	Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs Placebo + SoC; populacja homozygot F/F w wieku ≥12 lat – porównanie pośrednie	614
23.3	Kaftrio® + Kalydeco®; populacja homozygot F/F oraz heterozygot F/MF w wieku 6-11 lat. 624	
23.4	Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs Placebo + SoC; populacja homozygot F/F w wieku 6-11 lat – porównanie pośrednie	628
23.5	Kaftrio® + Kalydeco® + SoC; populacja homozygot F/F w wieku ≥12 lat – badania rzeczywistej praktyki klinicznej	630
23.1	Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs Placebo +SoC; populacja heterozygot F/MF w wieku ≥12 lat – porównanie bezpośrednie	635
23.2	Kaftrio® + Kalydeco® +SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF w wieku 6-11 lat – porównanie bezpośrednie	644
23.3	Kaftrio® + Kalydeco® + SoC; populacja heterozygot F/MF w wieku ≥12 lat – badania rzeczywistej praktyki klinicznej.....	648
23.4	Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs TEZ + IVA + SoC lub IVA + SoC; populacja heterozygot F/RF oraz F/G w wieku ≥12 lat – porównanie bezpośrednie	653
23.5	Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs Placebo + SoC; populacja heterozygot F/G w wieku ≥12 lat – porównanie pośrednie	658

23.6	Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs Placebo + SoC; populacja heterozygot F/RF w wieku ≥12 lat – porównanie pośrednie	662
23.7	Kaftrio® + Kalydeco® + SoC; populacja heterozygot F/G lub F/RF w wieku ≥12 lat – badania rzeczywistej praktyki klinicznej	666
23.8	Kaftrio® + Kalydeco® + SoC; populacja F/MF i F/F w wieku ≥12 lat – faza wydłużona badań AURORA F/MF i AURORA F/F (AURORA OLE).....	667
23.9	Kaftrio® + Kalydeco®; populacja F/x w wieku 6-11 lat – badania rzeczywistej praktyki klinicznej.....	671
23.10	Kaftrio® + Kalydeco® + SoC; populacja F/x w wieku ≥12 lat – badania rzeczywistej praktyki klinicznej.....	671
24	Dyskusja	681
25	Ograniczenia	694
26	Wnioski końcowe	703
27	Załączniki.....	706
27.1	Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie	706
27.1.1	AURORA F/MF.....	706
27.1.1	AURORA F/F	708
27.1.2	AURORA F/RF F/G	711
27.1.3	GALILEO	713
27.1.1	KEPLER	716
27.1.2	Keating 2018	718
27.1.3	EVOLVE	720
27.1.4	Donaldson 2018.....	724
27.1.5	Schwarz 2020.....	727
27.1.6	EXPAND.....	729
27.1.7	STRIVE	732
27.1.8	KONNECTION	734
27.1.9	KONDUCT.....	737
27.2	Opis skal wykorzystanych w raporcie	740
27.2.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)	740
27.2.2	Skala Jadad.....	745

27.2.3	Skala NICE	745
27.2.4	Skala NOS.....	746
27.2.5	Skala AMSTAR 2	749
27.2.6	Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)	756
27.2.7	<i>Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22)</i>	757
27.2.8	Smell Identification Test (SIT).....	758
27.2.9	University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)	758
27.2.10	Questionnaire of Olfactory Disorders (QOD)	758
27.2.11	Work Productivity and Activity Impairment (WPAI).....	758
27.2.12	Health Utility	759
27.3	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą	759
27.4	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	765
27.5	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 770	
27.6	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	774
27.7	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	775
27.8	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	778
27.9	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	780
27.9.1	Badania RCT oceniające skojarzenie ELX/TEZ/IVA.....	780
27.9.1.1	Badanie AURORA F/MF (VX17-445-102).....	780
27.9.1.2	Badanie AURORA F/F (VX17-445-103)	787
27.9.1.3	Badanie AURORA F/RF F/G (VX18-445-104).....	794
27.9.1.4	Badanie <i>KEPLER</i> (VX18-445-109)	799
27.9.1.5	Badanie <i>Keating 2018</i> (VX16-445-001)	803
27.9.1.6	Badanie <i>GALILEO</i> (VX19-445-116).....	807
27.9.2	Badania RCT oceniające TEZ/IVA vs PBO, wykorzystane w porównaniu pośrednim	811
27.9.2.1	Badanie <i>EVOLVE</i> (VX14-661-106).....	811
27.9.2.2	Badanie Donaldson 2018 (VX11-661-101).....	814
27.9.2.3	Badanie Schwarz 2020 (VX16-661-114)	818

27.9.2.4	Badanie EXPAND (VX14-661-108)	821
27.9.3	Badania RCT oceniające IVA vs PBO, wykorzystane w porównaniu pośrednim	825
27.9.3.1	Badanie STRIVE (VX08-770-102)	825
27.9.3.2	Badanie KONNECTION (VX12-770-111)	830
27.9.3.3	Badanie KONDUCT (VX11-770-110)	833
27.9.4	Badania bez randomizacji	837
27.9.4.1	Badanie AURORA 6-11 (VX-18-445-106)	837
27.9.4.2	Badanie Carnovale 2022	843
27.9.4.3	Badanie Graeber 2021	846
27.9.4.4	Badanie CFFPR 2020	848
	██████████ ██████████	850
27.9.4.6	██████████	853
27.9.4.7	Badanie Carnovale 2021	854
27.9.4.8	Badanie Anderson 2021	856
27.9.4.9	Badanie Bermingham 2021	858
27.9.4.10	Badanie Bacon 2022	859
27.9.4.11	Badanie Taylor-Cousar 2021	861
27.9.4.12	Badanie O'Connor 2021	863
27.9.4.13	Badanie Beswick 2022	864
27.9.4.14	Badanie Djavaid 2021	865
27.9.4.15	Badanie Burgel 2021	867
27.9.4.16	Badanie PROMISE	868
27.9.4.17	Badanie Pallenberg 2021	871
27.9.4.18	Badanie Westhölter 2022	872
27.9.4.19	Badanie Sosinski 2021	873
27.9.4.20	Badanie Scully 2021	874
27.9.4.21	Badanie Petersen 2021	875
27.9.4.22	Badanie FitzMaurice 2022	876
27.9.4.23	Badanie Martin 2022	877
27.9.4.24	Badanie Stylemans 2022	879
27.9.4.25	Badanie O'Shea 2020	880

27.9.4.26	Badanie <i>Douglas 2020</i>	882
27.9.4.27	Badanie <i>DiMango 2020</i>	884
27.9.4.28	Badanie <i>Martin 2021</i>	885
27.9.4.29	Badanie <i>Stapleton 2022</i>	886
27.9.4.30	████████████████████	888
27.9.4.31	Badanie <i>Miller 2022</i>	889
27.9.4.32	Badanie <i>Gabillard-Lefort 2022</i>	890
27.9.4.33	Badanie <i>Welsner 2022</i>	891
27.9.4.34	Badanie <i>Wucherpennig 2022</i>	893
27.9.4.35	Badanie <i>Kim 2022</i>	894
27.9.4.36	Badanie <i>Korten 2022</i>	895
27.9.4.37	Badanie <i>Keyte 2022</i>	896
Wkład autorów w opracowanie raportu		898
Spis Tabel		899
Spis Wykresów		917
Piśmiennictwo		923

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AD	Bezwzględna zmiana (z ang. <i>Absolutne Difference</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>)
CFF	<i>Cystic Fibrosis Foundation</i>
CFFPR	Rejestr pacjentów z mukowiscydozą w USA, prowadzony przez CFF (z ang. <i>Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry</i>)
CFQ-R	Kwestionariusz oceny jakości życia chorych na mukowiscydozę, zrewidowany (z 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 (z ang. <i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CPK	Fosfokinaza kreatyninowa (z ang. <i>Creatine Phosphokinase</i>)
CrI	Przedział wiarygodności (z ang. <i>Credible Interval</i>)
CT	<i>clinicaltrials.gov</i>
CV	Współczynnik zmienności (z ang. <i>Coefficient Of Variation</i>)
DCR	Dynamiczna radiografia klatki piersiowej (z ang. <i>Dynamic Chest Radiography</i>)
DLCO	Zdolność rozpraszania tlenu węgla, badanie współczynnika transferu płucnego dla tlenu węgla (z ang. <i>Diffusing Capacity For Carbon Monoxide</i>)
EBM	Medycyna oparta na dowodach naukowych (z ang. <i>Evidence Based Medicine</i>)
eGFR	Współczynnik filtracji kłębuszkowej (z ang. <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>)

EKG	Elektrokardiografia
ELX	Eleksakaftor
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (z ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
ERS	Europejskie Towarzystwo Oddechowe (z ang. <i>European Respiratory Society</i>)
F/F	Populacja homozygotyczna względem mutacji F508del w genie CFTR
F/G	Populacja heterozygotyczna względem mutacji F508del w genie CFTR, z mutacją bramkującą (z ang. <i>Gating Mutation</i>)
F/MF	Populacja heterozygotyczna względem mutacji F508del w genie CFTR, z mutacją minimalnej funkcji (z ang. <i>Minimal Function Mutation</i>)
F/RF	Populacja heterozygotyczna względem mutacji F508del w genie CFTR, z mutacją rezydualną (z ang. <i>Residual Function Mutation</i>)
F/x	Populacja homozygotyczna lub heterozygotyczna względem mutacji F508del w genie CFTR (mutacja na przynajmniej jednym allelu)
FAERS	System raportowania zdarzeń niepożądanych FDA (z ang. <i>FDA adverse event reporting system</i>)
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
GGT	Glutamylotransferaza
GGTP	Gamma-glutamylotranspeptydaza
GLFI	Światowy Sojusz Przeciwko Chorobom Układu Oddechowego (z ang. <i>Global Lung Function Initiative</i>)
GLI	<i>Global Lung Function Initiative</i>
GRADE	System oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń (z ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
GTP	Gamma glutamylotransferaza (z ang. <i>Gamma-Glutamyl Transferase</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 (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IPD	Dane indywidualnych pacjentów (z ang. <i>Individual Patients Data</i>)
IQR	Rozstęp międzykwartylowy (z ang. <i>Interquartile Range</i>)
IS	Istotne statystycznie
ITC	Porównanie pośrednie (z ang. <i>Indirect Treatment Comparison</i>)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
IVA	Iwakaftor
IVRS	Interaktywny system głosowy (z ang. <i>Interactive Voice Response System</i>)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

IWRS	Interaktywny system internetowy (z ang. <i>Interactive Web Response System</i>)
KCO	Współczynnik przenikania dla tlenu węgla (z ang. <i>Transfer Coefficient For Carbon Monoxide</i>)
LCI	Wskaźnik oczyszczania płuc (z ang. <i>Lung Clearance Index</i>)
LFT	Parametry oceny czynności wątroby, tzw. „panel wątrobowy” (z ang. <i>Liver Function Test, Liver Panel Test, Liver Profile</i>)
LME	Liniowy model efektów mieszanych (z ang. <i>Linear Mixed Effect</i>)
LMM	Liniowy model efektów mieszanych (z ang. <i>Linear Mixed-Effect Model</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>)
MMRM	Model mieszany dla powtarzanych pomiarów (z ang. <i>Mixed Model Repeated Measures</i>)
MRI	Rezonans magnetyczny (z ang. <i>Magnetic Resonance</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
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 (z 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>)
NPD	Nosowa różnica potencjałów (z ang. <i>Nasal Potential Difference</i>)
NS	Nieistotne 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 (z ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PBO	Placebo

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

per	Percentyl
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PICOS	Schemat definiujący elementy problemu decyzyjnego: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, rodzaj badania (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
ppDLCO	Zdolność rozpraszania tlenu węgla, odsetek wartości należnej dla płci, wieku i wzrostu (z ang. <i>Percent Predicted Diffusing Capacity For Carbon Monoxide</i>)
ppFEV1	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa, odsetek wartości należnej dla płci, wieku i wzrostu (z ang. <i>Percent Predicted Forced Expiratory Volume In One Second</i>)
ppFVC	Natężona pojemność życiowa, odsetek wartości należnej dla płci, wieku i wzrostu (z ang. <i>Percent Predicted Forced Vital Capacity</i>)
ppKCO	Współczynnik przenikania dla tlenu węgla, odsetek wartości należnej dla płci, wieku i wzrostu (z ang. <i>Percent Predicted Transfer Coefficient For Carbon Monoxide</i>)
ppRV	Objętość zalegająca, odsetek wartości należnej dla płci, wieku i wzrostu (z ang. <i>Percent Predicted Residual Volume</i>)
ppTLC	Całkowita pojemność płuc, odsetek wartości należnej dla płci, wieku i wzrostu (z ang. <i>Percent Predicted Total Lung Capacity</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
PTM	Polskie Towarzystwo Mikrobiologów
QOD	Kwestionariusz Zaburzeń Węchu (z ang. <i>Questionnaire of Olfactory Disorders</i>)
QOL	Jakość życia (z ang. <i>Quality of Life</i>)
QUOROM	Wytyczne oceny jakości metaanaliz (z ang. <i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>)
RAESI	Zdarzenia niepożądane ze strony układu oddechowego specjalnego zainteresowania (RAESI, ang. <i>respiratory adverse events of special interest</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 (z 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>)
RSV	Syncytialny wirus oddechowy (z ang. <i>Respiratory Syncytial Virus</i>)
RTG	Zdjęcie rentgenowskie

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

RV	Objętość zalegająca (z ang. <i>Residual Volume</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <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>)
SIT	Test oceniający zdolność identyfikacji zapachu (z ang. <i>Smell Identification Test</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>)
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TEZ	Tezakaftor
TK	Tomografia komputerowa
TLC	Całkowita pojemność płuc (z ang. <i>Total Lung Capacity</i>)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
UE	Unia Europejska
UPSIT	Test oceniający zdolność identyfikacji zapachu, wersja uniwersytetu z Pensylwanii (z ang. <i>University of Pennsylvania Smell Identification Test</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>)
WMD	Średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)
WPAI	Kwestionariusz oceny produktywności i codziennej aktywności (z ang. <i>Work Productivity and Activity Impairment</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Kaftrio (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor) w schemacie leczenia skojarzonego z Kalydeco (iwakaftor), w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR). Wniosek jest związany z rozszerzeniem wskazań rejestracyjnych w stosunku do obowiązujących wskazań refundacyjnych o niższą grupę wiekową oraz, ze względu na wysoką korzyść kliniczną trójlekowej modulacji F508del-CFTR, umożliwienie zastosowania tego leczenia u wszystkich pacjentów z obecnością tej mutacji, niezależnie od rodzaju mutacji na drugim allelu prowadzących do rozwoju mukowiscydozy.

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, 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 oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i meta-analiz) dotyczących oceny preparatu Kaftrio®.

Do analizy skuteczności klinicznej włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):** Chorzy na mukowiscydozę w wieku co najmniej 6 lat, z co najmniej jedną mutacją F508del genu *CFTR* (F/x) – łączna populacja rejestracyjna, w jej obrębie wyróżniano wyniki w nowej populacji refundacyjnej w zależności od genotypu i wieku;
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** 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) [SoC];
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):**
 - Populacja F/F 6-11 lat oraz F/RF \geq 6 lat: [TEZ/IVA] + SoC;
 - Populacja F/G \geq 6 lat: [IVA + SoC];
 - Populacja F/MF 6-11 lat oraz F/inna \geq 6 lat: SoC;
 - Dodatkowo: SoC w całej populacji rejestracyjnej oraz [TEZ + IVA] – F/F \geq 12 lat;

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

- Placebo jako opcjonalny dodany komparator w każdej sytuacji celem zaślepienia.
- **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, postmarketin-gowe lub oparte na rejestrach chorych; opublikowane w formie pełnotekstowych artykułów oraz abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych prób RCT oraz badań rejestracyjnych Kaftrio; danych z badań nieopublikowanych poszukiwano dodatkowo w dokumentach publikowanych przez EMA; uwzględniono również nieopublikowane badania oraz skorygowane porównania pośrednie lub analizy w podgrupach dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny. W ramach własnego

porównania pośredniego zaplanowano włączenie jedynie badań RCT.

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Wykluczono również badania na zwierzętach, badania *in vitro*, serie przypadków i analizy ekonomiczne; abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone do analizy próby RCT oraz badania rejestracyjne Kaftrio; badania bez randomizacji ≤ 10 chorych.

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

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.

Wyniki

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 10 przeglądów systematycznych, w których przedstawiono informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC u chorych z mukowiscydozą, z co najmniej jedną mutacją F508del genu CFTR: *Bailey 2021, Dagenais 2020, Gramegna 2020, Guerra 2020, Johnson 2020, Krajewska 2022, McElvaney 2018, Southern 2020, Tice 2021 i Zaher 2021*. Ogółem, w analizowanych przeglądach w większości przypadków ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC u chorych z mukowiscydozą oparto na wynikach badań z

randomizacją *Middleton 2019*, *Heijerman 2019* i *Keating 2018* w populacji F/MF lub F/F, zidentyfikowanych i uwzględnionych w niniejszej analizie. W opisywanych przeglądach podkreślano istotną wyższość terapii trójskładnikowej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC względem rozpatrywanych komparatorów u chorych na mukowiscydozę. 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.

Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs Placebo + IVA + TEZ + SoC; populacja homozygot F/F w wieku ≥12 lat – porównanie bezpośrednie

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 3 próby kliniczne z randomizacją, porównujące terapię trójelkową ELX/TEZ/IVA z terapią dwulekową TEZ/IVA, w populacji o genotypie F/F oraz wieku przynajmniej 12 lat: *AURORA F/F* (VX17-445-103, publikacja *Heijerman 2019*), *Keating 2018* (publikacja *Keating 2018*) oraz *KEPLER* (VX18-445-109, publikacja *Sutharsan 2021*). Wszystkie odnalezione badania były wielośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, przy czym badania *AURORA F/F* oraz *KEPLER* były próbami klinicznymi III fazy, natomiast badanie *Keating 2018* – próbą kliniczną II fazy.

W każdym z badań przez pierwsze 4 tygodnie pacjenci otrzymywali terapię dwulekową TEZ/IVA, aby zapewnić podobne początkowe warunki badania, a następnie pacjentów leczono przydzieloną terapią przez 4 tygodnie (badania *AURORA F/F* oraz *Keating 2018*) lub 24 tygodnie (*KEPLER*). Po zakończeniu leczenia pacjenci obserwowani byli jeszcze przez

dodatkowe 4 tygodnie w kierunku oceny bezpieczeństwa.

Badania *AURORA F/F* oraz *KEPLER* były stosunkowo dużymi próbami, uwzględniając odpowiednio 107 oraz 175 pacjentów, natomiast w próbie *Keating 2018* uwzględniono jedynie 28 chorych, przy czym w grupie kontrolnej (terapii dwulekowej TEZ/IVA) – jedynie 7 chorych. Średni wiek pacjentów uwzględnionych w poszczególnych ramionach ocenianych badań był zbliżony i mieścił się w granicach około 28-30 lat, pomimo różnic w kryteriach włączenia pacjentów względem wieku – w próbach *AURORA F/F* oraz *KEPLER* uwzględniono pacjentów w wieku 12 lat lub więcej, natomiast w badaniu *Keating 2018* uwzględniono dorosłych chorych (18 lat lub więcej). W badaniach *AURORA F/F* oraz *KEPLER* udział osób poszczególnych płci był dobrze zbalansowany pomiędzy grupami – jedynie w próbie *Keating 2018*, gdzie grupa kontrolna była bardzo mało liczna (7 osób), obserwowano znaczne dysproporcje w odsetku pacjentów płci męskiej: 57% vs 86%.

Skuteczność kliniczna

Jakość życia - kwestionariusz CFQ-R (*Cystic Fibrosis Questionnaire Revised*) – domena oddechowca. W próbach *AURORA F/F* i *KEPLER* 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.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Metaanaliza wszystkich trzech 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.

Wydolność płuc – bezwzględna zmiana odsetka należnej wartości FEV1 (ppFEV1). We wszystkich analizowanych badaniach odnotowano istotnie 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 na poprawę ppFEV1 wykazała także metaanaliza danych uwzględnionych badań – MD = 10,16 p.p. (95% CI: 8,64; 11,67), $p < 0,0001$.

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 = 17,80 p.p. (95% CI: 6,66; 28,94), $p = 0,0017$.

Wydolność płuc – bezwzględna zmiana wartości FEV1 [litry]. Na podstawie danych z próby *Keating 2018*, wartość FEV1 zwiększyła się znacząco w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC o 0,46 l w porównaniu do zmiany odnotowanej w grupie kontrolnej: MD = 0,46 l (95% CI: 0,26; 0,66), $p < 0,0001$.

Wydolność płuc – względna zmiana [%] wartości FEV1 [litry]. W badaniu *Keating 2018* odnotowano istotne zwiększenie procentowej (względnej) zmiany wartości FEV1 od wartości wyjściowej, w porównaniu do zmiany obserwowanej w grupie kontrolnej; MD = 18,69 p.p. (95% CI: 8,46; 28,92), $p = 0,0003$.

Infekcyjne zaostrzenia płucne (ogółem i ciężkie). Tylko w badaniu *KEPLER* ryzyko wystąpienia takich zaostrzeń płucnych było istotnie, o 72% niższe podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do terapii PBO+TEZ/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. W badaniu *AURORA F/F* 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), $p = 0,9681$.

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).

Wskaźnik BMI. W obu badaniach oceniających ten punkt końcowy (*AURORA F/F*, *KEPLER*) obserwowano zwiększenie wskaźnika BMI, ale efekt (z uwagi na dłuższy okres obserwacji) był wyższy w badaniu *KEPLER* (1,44 vs 0,60).

Metaanaliza danych z obu badań również wskazywała na istotne zwiększenie wskaźnika BMI po zastosowaniu terapii trójcelkowej, w

porównaniu do terapii dwulekowej: MD = 1,00 (95% CI: 0,18; 1,83), p = 0,0167.

Masa ciała. U chorych leczonych ELX/TEZ/IVA+IVA w porównaniu do SoC w badaniu *AURORA F/F* odnotowano znamienne zwiększenie masy ciała, o 1,6 kg (95% CI: 1,0; 2,1), p < 0,0001.

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+TEZ/IVA+SoC – w badaniu *AURORA F/F* 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. Różnica względem grupy kontrolnej w badaniu *KEPLER* wyniosła natomiast -42,8 (95% CI: -46,2; -39,3) mmol/l, p < 0,0001.

Wnioskowanie to potwierdziła metaanaliza danych z obu badań – MD = -44,38 mmol/l (95% CI: -46,11; -40,64), p < 0,0001.

Bezpieczeństwo

Większość odnotowanych w badaniu *AURORA F/F* miała charakter łagodny lub umiarkowany (58%-61% w obu grupach). Także w badaniu *Keating 2018* AEs o łagodnym i umiarkowanym nasileniu stanowiły większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych (79%), podobnie jak w badaniu *KEPLER* (77%-84%).

Biorąc pod uwagę ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych, tylko w jednej z analizowanych prób (*KEPLER*) 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.

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 *KEPLER* 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 *KEPLER* 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 *AURORA F/F* i *KEPLER*, 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).

Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs Placebo + SoC; populacja homozygot F/F w wieku ≥12 lat – 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): *AURORA F/F* (Heijerman 2019), *Keating 2018* oraz *KEPLER* (Sutharsan 2021). 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 wielośrodkowymi 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 *KEPLER*, 55 chorych w próbie *AURORA F/F*, i najmniej w próbie *Keating 2018* (n = 28). Natomiast w grupach kontrolnych liczebności wynosiły od 7 w *Keating 2018*, poprzez 52 w *AURORA F/F*, do 88 w *KEPLER*. 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 *AURORA F/F* oraz *Keating 2018*) lub 24 tygodnie (w badaniu *KEPLER*), 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 określaną jako PBO+TEZ/IVA+SoC). Po stronie ocenianej interwencji dane pochodziły z badań *AURORA F/F, Keating 2018* oraz *KEPLER*, 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.

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 *AURORA F/F, Keating 2018, KEPLER*);

- 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);

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 *AURORA F/F, Keating 2018, KEPLER*);
- 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);

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 *AURORA F/F*);
- 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 *AURORA F/F, Keating 2018, KEPLER*);
- 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 = 1,00 kg/m² (95% CI: 0,18; 1,83), wynik istotny statystycznie i istotny klinicznie na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (metaanaliza badań *AURORA F/F* oraz *KEPLER*);**
- **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 = 1,06 kg/m² (95% CI: 0,23; 1,90), wynik istotny statystycznie i istotny klinicznie, na korzyść terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (porównanie pośrednie);**

Stężenie jonów chlorkowych w pocie:

- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: MD = -44,38 mmol/l (95% CI: -46,11; -40,64), wynik istotny statystycznie na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (metaanaliza badań *AURORA F/F, Keating 2018, KEPLER*);**
- **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 = -51,40 mmol/l (95% CI: -56,88; -45,91), wynik istotny statystycznie, na korzyść terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (porównanie pośrednie);**

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 *AURORA F/F, Keating 2018, KEPLER*);**
- **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 *AURORA F/F*);**
- **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 *AURORA F/F*, *Keating 2018*, *KEPLER*);
- 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 *AURORA F/F*);
- 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*, *KEPLER*);
- 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 = 1,01 (95% CI: 0,20; 5,12), **wynik nieistotny statystycznie** (metaanaliza badań *Keating 2018* i *KEPLER*);
- 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 = 0,34 (95% CI: 0,04; 2,72), **wynik nieistotny statystycznie** (porównanie pośrednie).

AEs o łagodnym nasileniu:

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: RR = 1,08 (95% CI: 0,85; 1,36), **wynik nieistotny statystycznie** (metaanaliza badań *AURORA F/F*, *Keating 2018*, *KEPLER*);

- 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 = 1,19 (95% CI: 0,88; 1,61), wynik nieistotny statystycznie** (porównanie pośrednie).

AEs o umiarkowanym nasileniu:

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: RR = 0,83 (95% CI: 0,56; 1,22), wynik nieistotny statystycznie (metaanaliza badań *AURORA F/F, Keating 2018, KEPLER*);
- 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 = 0,69 (95% CI: 0,45; 1,06), 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 *AURORA F/F, Keating 2018 i KEPLER*);
- 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, krwioplucie, 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®; populacja homozygot F/F oraz heterozygot F/MF w wieku 6-11 lat

Badanie *AURORA 6-11 (VX-18-445-106, publikacja Zemanick 2021)* było jednoramienną, wieloośrodkową próbą kliniczną 3 fazy, prowadzoną bez zaślepienia, w której ocenie poddano pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku 6-11 lat oraz profilem genetycznym choroby F/F lub F/MF, otrzymujących terapię skojarzoną ELX/TEZ/IVA.

W części I badania uwzględniono 16 pacjentów, a głównym przedmiotem oceny były parametry farmakokinetyczne stosowanych leków, a także bezpieczeństwo terapii. Pierwszą część badania prowadzono w 6 ośrodkach w USA. Druga część badania objęła łącznie 66 pacjentów i była prowadzona w 21 ośrodkach ulokowanych w 5

krajach. Głównym punktem końcowym ocenianym w ramach 2 części była ocena bezpieczeństwa.

Ogółem, badanie (w drugiej części) uwzględniało w większości pacjentów płci żeńskiej (59,1%), w wieku średnio około 9 lat, wzroście około 134 cm oraz masie ciała średnio 30 kg – wartości te w niewielkim stopniu były mniejsze niż wartości w populacji ogólnej dla ludzi w tym wieku. Wyjściowa wartość FEV1 była obniżona w stosunku do należącej dla danej płci i wieku (stanowiła około 89% wartości należącej), ale odsetek pacjentów z ppFEV1 < 70% był niewielki (około 15%). Wyjściowa wartość stężenia chlorków w pocie wynosiła średnio około 102 mmol/l, natomiast wartość wskaźnika oczyszczania płuc LCl_{2,5} wynosiła około 10 jednostek. Wyjściowy wynik oceny objawów oddechowych według kwestionariusza CFQ-R RD wynosił średnio 80 punktów.

Skuteczność kliniczna

W części I badania oceniano głównie parametry farmakokinetyczne stosowanej terapii w trakcie 2-tygodniowego leczenia. Średni czas ekspozycji pacjentów na ocenianą terapię wynosił 14,9 dni. Średnie geometryczne stężeń poszczególnych składników terapii (wraz z ich procentowymi współczynnikami zmienności, %CV) wynosiły: 2,86 (%CV: 47,7) µg/ml dla ELX, 1,06 (%CV: 34,4) µg/ml dla TEZ oraz 0,297 (%CV: 58,2) µg/ml. Średnie szczytowe (ang. *peak*) stężenie ocenianych leków wynosiło 6,13 (%CV: 24,8) µg/ml dla ELX, 6,93 (%CV: 28,3) µg/ml dla TEZ oraz 1,01 (%CV: 27,7) µg/ml dla IVA. Wartości pola pod krzywą stężenia leku w ciągu 24 godzin (dla ELX oraz TEZ), oraz w ciągu 12 godzin dla IVA wyniosły odpowiednio 107 (SD: 28,7) h×

µg/ml, 58,4 (SD: 13,5) h×

µg/ml oraz 8,12 (SD: 2,93) h×

- **W populacji ogólnej:**
 - Zmiana ppFEV1 [p.p.]: **10,2 (7,9; 12,6), p < 0,001**
 - Zmiana wyniku CFQ-R RD [punkty]: **7,0 (4,7; 9,2), p < 0,001**
 - Zmiana LCl_{2,5} [jednostki]: **-1,71 (-2,11; -1,30), p < 0,001**
 - Zmiana zawartości chlorków w pocie [mmol/l]: **-60,9 (-63,7; -58,2), p < 0,001**
- **W populacji F/MF:**
 - Zmiana ppFEV1 [p.p.]: **9,1 (6,3; 11,9), p < 0,001**
 - Zmiana wyniku CFQ-R RD [punkty]: **6,9 (3,2; 10,6), p < 0,001**
 - Zmiana LCl_{2,5} [jednostki]: **-1,72 (-2,11; -1,33), p < 0,001**
 - Zmiana zawartości chlorków w pocie [mmol/l]: **-55,1 (-59,0; -51,2), p < 0,001**
- **W populacji F/F:**
 - Zmiana ppFEV1 [p.p.]: **11,2 (7,2; 15,2), p < 0,001**
 - Zmiana wyniku CFQ-R RD [punkty]: **7,0 (3,9; 10,1), p < 0,001**
 - Zmiana LCl_{2,5} [jednostki]: **-1,64 (-2,34; -0,94), p < 0,001**
 - Zmiana zawartości chlorków w pocie [mmol/l]: **-70,4 (-75,6; -65,3), p < 0,001**

W ramach oceny całej analizowanej populacji przedstawiono również wyniki oceny parametrów wskazujących na rozwój pacjenta, takich jak masa ciała, BMI, czy wzrost – w każdym z tych parametrów odnotowano istotną zmianę

w stosunku do wartości wyjściowych, podobnie obserwowano istotne zmiany wskaźników wskazujących na różnice tych parametrów względem wartości populacyjnych, wskazujące na poprawę po zastosowaniu trójlekowego leczenia. W trakcie leczenia odnotowano 4 zdarzenia zaostrzeń płucnych u 4 (6,1%) pacjentów, co świadczyło o częstotści 0,12 zaostrzeń/pacjenta/rok.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane odnotowano u większości pacjentów (98,5%), ale znaczna większość odnotowanych zdarzeń miała charakter od łagodnych do umiarkowanych – zdarzenia o ciężkim nasileniu (ang. *severe*) odnotowano tylko u 1 (1,5%) pacjenta, natomiast łagodne zdarzenia niepożądane występowały u 54,5% ocenianych pacjentów. Tylko w przypadku 4 (6,1%) pacjentów obserwowane zdarzenia niepożądane uznano za związane z leczeniem. Ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane odnotowano tylko u 1 (1,5%) pacjenta, natomiast w trakcie badania nie stwierdzono żadnego zgonu. Zakończenie leczenia z powodu AEs było konieczne u 1 (1,5%) pacjenta, natomiast u kolejnego konieczne było czasowe wstrzymanie terapii. Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych najczęściej obserwowano kaszel (42,4% pacjentów), ból głowy (24,2% pacjentów) oraz gorączkę (21,2%). Nieprawidłowości w aktywności enzymów wątrobowych AST lub ALT odnotowano u niewielkiego odsetka pacjentów – wzrost tych wartości powyżej trzykrotności górnej granicy normy obserwowano u około 11% chorych.

Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs Placebo + SoC; populacja homozygot F/F w wieku 6-11 lat – porównanie pośrednie

Z uwagi na brak badań klinicznych, które bezpośrednio porównywałyby ocenianą interwencję (terapię ELX/TEZ/IVA) z najlepszą dostępną opieką medyczną (SoC) w populacji dzieci 6-11 lat, homozygotycznych względem mutacji F508 (F/F), Wnioskodawca zdecydował się na wykonanie porównania pośredniego na podstawie dostępnych badań, które umożliwiłoby ocenę skuteczności terapii trójlekowej w stosunku do najlepszej dostępnej opieki medycznej [REDACTED]. Dane dla terapii ELX/TEZ/IVA zaczerpnięto z badania *AURORA 6-11 (VX-18-445-106)*, publikacja *Zemanick 2021*), jednoramiennej próby 3 fazy, natomiast dane dla grupy otrzymującej standardową opiekę medyczną wraz z placebo pochodziły z badania RCT porównującego terapię dwulekową LUM/IVA z PBO – próby *Ratjen 2017* (określanej również jako badanie 809-109).

Z uwagi na brak badań z grupą kontrolną, która stanowiłaby element pośredni w tworzonym porównaniu (jedyne dostępne badanie dla ELX/TEZ/IVA w zakładanej populacji było próbą jednoramienną), autorzy analizy wykonali porównanie danych interwencji wykorzystując metaanalizę danych dla indywidualnych pacjentów (IPD, z ang. *individual patients data*) – dane pierwotne posłużyły do modelowania efektu terapeutycznego w ocenianych grupach interwencji w modelu mieszanym dla powtarzanych pomiarów (MMRM, z ang. *mixed model repeated measures*), a następnie wyznaczano efekt względny dla docelowego porównania.

W porównaniu pośrednim skuteczność oceniano na podstawie wybranych punktów końcowych, przedstawiając wynik analizy po 24

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

tygodniach leczenia: zmianę od wartości wyjściowej ppFEV1, zmianę wartości LCl_{2,5} (wskaźnik oczyszczania płuc [do poziomu 2,5% wyjściowego stężenia azotu], ang. *lung clearance index*), zmianę różnicy masy ciała względem należnej oraz różnicy BMI względem należnego (*z-score*), a także zmiany wyniku domeny oceniającej objawy oddechowe arkusza CFQ-R (CFQ-R RD). Autorzy przedstawili również wyniki dla oceny liczby zaostrzeń płucnych w okresie leczenia, ale z uwagi na małe liczebności populacji oraz fakt, że częstość zaostrzeń u młodszych pacjentów jest często niska, nie wykonano obliczeń efektu pomiędzy grupami, a jedynie podsumowano obserwowane zaostrzenia w sposób opisowy. W analizie Wnioskodawcy nie wykonano porównania pośredniego dla bezpieczeństwa stosowanej terapii.

Skuteczność kliniczna

Odnotowano następujące różnice (MD) pomiędzy grupą otrzymującą terapię trójlekową, a grupą leczoną placebo (wszystkie wskazywały na istotną poprawę ocenianego parametru po zastosowaniu terapii trójlekowej):

- Zmiana wartości ppFEV1 po 24 tygodniach: **MD = 13,9 (95% CI: 10,2; 17,6), p < 0,0001**
- Zmiana LCl_{2,5} po 24 tygodniach: **MD = -1,96 (95% CI: -2,68; -1,23), p < 0,0001**
- Zmiana różnicy masy ciała względem należnej (*z-score*) po 24 tygodniach: **MD = 0,26 (95% CI: 0,14; 0,37), p < 0,0001**
- Zmiana różnicy BMI względem należnego (*z-score*) po 24 tygodniach: **MD = 0,35 (95% CI: 0,19; 0,52), p < 0,0001**

- Zmiana wyniku CFQ-R RD po 24 tygodniach: **MD = 5,2 (95% CI: 1,2; 9,2), p = 0,0108**

Ogółem, w trakcie 24 tygodni leczenia terapią trójlekową nie obserwowano żadnego zdarzenia zaostrzenia płucnego, podczas gdy w grupie otrzymującej standardowe leczenie odnotowano 18 takich zdarzeń, u 15 pacjentów spośród 101 ocenianych, co przekładało się na roczną częstość zaostrzeń 0,36.

Kaftrio® + Kalydeco® + SoC; populacja homozygot F/F w wieku ≥12 lat – badania rzeczywistej praktyki klinicznej

W ramach oceny badań rzeczywistej praktyki klinicznej uwzględniono cztery próby: retrospektywne *Carnovale 2022* i *CFFPR 2020* oraz prospektywne *Graeber 2021* i [REDACTED]. Wszystkie zostały przeprowadzone w wielu ośrodkach. Zarówno w badaniu *CFFPR 2020* [REDACTED] wykorzystano dane pochodzące z dużego rejestru chorych na mukowiscydozę w USA (*CFFPR*). Włączono łącznie 11096 pacjentów o genotypie F/F. Wiek badanych zawierał się w zakresie 26,7-31,1 lat. Wyjściowa wartość ppFEV1 była zróżnicowana: od średniej równej 29,9% (*Carnovale 2022*) [REDACTED]. Badania *Carnovale 2022* i [REDACTED] charakteryzowały się dłuższym (odpowiednio 48 tyg. i średnio 8,8 mies.) okresem obserwacji w porównaniu do prób *CFFPR 2020* i *Graeber 2021* (średnio 65,4 dni i 8-16 tyg.).

We wszystkich analizowanych próbach przedstawiono informacje na temat skuteczności leczenia ELX/TEZ/IVA, natomiast w badaniach *Carnovale 2022* [REDACTED] zawarto również wyniki dotyczące bezpieczeństwa.

Skuteczność kliniczna

Parametry funkcji płuc. W badaniu *Carnovale 2022* istotną poprawę w zakresie parametrów funkcji płuc zaobserwowano już po 4 tygodniach leczenia, a zmiany utrzymywały się w dalszym okresie. Ostatecznie wartość ppFEV1 po 48 tygodniach obserwacji wzrosła z średniego wyjściowego poziomu 29,9% (SD: 8,4%) o średnio 14,48 (95% CI: 10,64; 18,32) p.p., $p < 0,0001$. Podobne wyniki stwierdzono w przypadku ppFVC – wzrost o średnio 18,50 (95% CI: 13,64; 23,35) p.p. z początkowej średniej wartości 50,9% (SD: 11,6), $p < 0,0001$. U każdego z uczestników stwierdzono poprawę wartości ppFEV1: u 17 osób (65,4%) zmiana przekraczała wartość 10 p.p., natomiast u kolejnych 6 pacjentów (23,1%) wynosiła > 20 p.p.

U pacjentów biorących udział w próbie *CFFPR 2020* stwierdzono średnią poprawę ppFEV1 o 9,0 (95% CI: 8,6; 9,4) z wyjściowej średniej wartości 65,8 p.p.



Podobnie w próbie *Graeber 2021* po 8-16 tygodniach obserwacji zarówno u pacjentów niestosujących wyjściowo modulatorów CFTR cechujących się lepszymi wyjściowymi wskaźnikami funkcji płuc, jak i u osób stosujących wyjściowo

leczenie TEZ/IVA stwierdzono istotną poprawę wartości FEV1 i ppFEV1, zmiana odpowiednio o medianę 10,5 (IQR: 5,0; 15,3), $p < 0,001$ i 8,4 (IQR: 2,7; 15,7), $p < 0,001$.

Wskaźnik masy ciała. W badaniu *Carnovale 2022* stosowanie terapii ELX/TEZ/IVA wiązało się z istotnym zwiększeniem wartości wskaźnika masy ciała. Z wyjściowego średniego BMI równego 20,9 (SD: 2,16) kg/m^2 jego wartość zmieniła się o średnio 2,08 (95% CI: 1,63; 2,52) kg/m^2 po 48 tygodniach leczenia do 23,0 (SD: 2,2), $p < 0,0001$. Początkowo 5 pacjentów (19,2%) charakteryzowało się za niską masą ciała, natomiast wartość wskaźnika u pozostałych osób zawierała się w prawidłowym zakresie (18,5-24,9 kg/m^2). Po 24 tygodniach leczenia wszyscy chorzy z niedowagą zwiększyli swoje BMI do odpowiedniej wartości, a wartość u 3 innych uczestników przekroczyła górny zakres normy.

Zarówno u chorych niestosujących wyjściowo modulatorów CFTR, jak i u osób poddanych terapii skojarzeniem TEZ/IVA po 8-16 tygodniach leczenia w ramach badania *Graeber 2021* zaobserwowano zwiększenie wartości BMI, odpowiednio o medianę 0,3 (IQR: 0,0; 1,3), $p < 0,01$ oraz 1,2 (IQR: 0,5; 1,5), $p < 0,001$.



Badanie *CFFPR 2020* nie przedstawiało danych dotyczących BMI.

Stężenie jonów chlorkowych w pocie. W trakcie leczenia w ramach badania *Carnovale 2022*

zmniejszeniu uległo stężenie jonów chlorkowych w pocie. Wyjściowo wynosiło średnio 77,5 (SD: 35,3) mmol/l. Już po 4 tygodniach leczenia średnie stężenie osiągnęło o ponad połowę mniejszą wartość, a w kolejnych tygodniach parametr ten utrzymał się na podobnym poziomie, by ostatecznie po 48 tygodniach obserwacji wynieść średnio 29,2 (SD: 19,5) mmol/l, $p < 0,0001$.

Wyniki badania *Graeber 2021* również wskazywały na istotne zmniejszenie stężenia jonów chlorkowych w pocie. Początkowo mediana u pacjentów niestosujących wyjściowo niestosujących modulatorów CFTR była równa 96,5 (IQR: 88,3; 106,5) mmol/l. Po okresie obserwacji uległa ona zmniejszeniu o 50,5 (IQR: 36,3; 60,3), $p < 0,0001$ i 61,0 (IQR: 41,0; 74,0), $p < 0,0001$ odpowiednio u chorych, którzy przed włączeniem leczenia ELX/TEZ/IVA stosowali jeszcze TEZ/IVA i u osób, które były leczone wyłącznie terapią trójlekową.

Natomiast w [REDACTED] *CFFPR 2020* [REDACTED], nie przedstawiono wyników dla takiego punktu końcowego.

Antybiotykoterapia i zaostrzenia płucne. W badaniu *Carnovale 2022* w ciągu 48 tygodni przed rozpoczęciem terapii u 26 uczestników badania wystąpiło łącznie 105 zaostrzeń płucnych, spośród których 42 wymagało dożylniej antybiotykoterapii. W okresie 48 tygodni leczenia ELX/TEZ/IVA stwierdzono 97% redukcję występowania zaostrzeń płucnych, tylko jeden pacjent wymagał podaży jednego cyklu antybiotyku i.v. U 23 osób (84,6%) nie zaobserwowano żadnego zaostrzenia płucnego.

[REDACTED]

[REDACTED]

W próbach *CFFPR 2020* i *Graeber 2021* nie uwzględniono punktów końcowych dotyczących antybiotykoterapii czy występowania zaostrzeń płucnych.

[REDACTED]

[Redacted text block]

Domena oddechowa CFQ-R. Jedynie w badaniu *Carnovale 2022* przedstawiono wyniki oceny jakości życia przy użyciu domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R. Wyjściowa mediana wynosiła 55,5 (zakres: 27,8-88,9), natomiast po 48 tygodniach terapii zaobserwowano wzrost o średnio 32,6 (95% CI: 24,6; 40,1) punktów do wartości 94,4 (zakres: 77,8-100), $p < 0,00001$.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo

W próbie *Carnovale 2022* nie stwierdzono przypadków przerwania leczenia ani rezygnacji z kontynuowania terapii przez pacjentów. Nie wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z preparatem ELX/TEZ/IVA, np. wysypka skórna, ból jąder, nadciśnienie tętnicze, ból głowy, lęk czy depresja. Nie zaobserwowano nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (biochemicznych, hematologicznych, układu krzepnięcia, funkcji wątroby, moczu). W okresie obserwacji nie wystąpił żaden zgon.

[Redacted text block]

Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs Placebo +SoC; populacja heterozygot F/MF w wieku ≥12 lat – 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): *AURORA F/MF* (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 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 *AURORA F/MF* 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 *AURORA F/MF*

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 *AURORA F/MF* i po 29 dniach w próbie *Keating 2018* oraz po 24 tyg. z próby *AURORA F/MF* 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 *AURORA F/F* został wykorzystany. Ocena bezpieczeństwa obejmowała natomiast 4 tyg. w próbie *Keating 2018* i 24 tyg. w badaniu *AURORA F/MF* (+ dodatkowe 4 tyg. obserwacji w kierunku bezpieczeństwa po zakończeniu leczenia).

Skuteczność kliniczna

Jakość życia - kwestionariusz CFQ-R (*Cystic Fibrosis Questionnaire Revised*) – domena oddechowa. W badaniu *AURORA F/MF* 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 *AURORA F/MF* 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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

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.

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 *AURORA F/MF* 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 *AURORA F/MF* i MD = 14,25 (95% CI: 12,78; 15,73), $p < 0,0001$ dla danych po 24 tyg. z tej próby.

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 *AURORA F/MF* 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 badania *AURORA F/MF* 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

zaostżeń płucnych w okresie 24 tygodni wyniósł 0,34 (95% CI: 0,22; 0,52).

Infekcyjne zaostżenia płucne (ogółem i ciężkie). W obu analizowanych próbach odnaleziono informacje na temat liczby i odsetka chorych z infekcyjnymi zaostżeniami płucnymi – ich częstość była mniejsza w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do grupy kontrolnej, ale tylko w próbie *AURORA F/MF* obserwowane różnice były istotne statystycznie: RR = 0,46 (95% CI: 0,34; 0,62), $p < 0,0001$. Także ryzyko ciężkich infekcyjnych zaostżeń płucnych było w badaniu *AURORA F/MF* 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 zaostżeń płucnych było istotnie, o 55% niższe, RR = 0,45 (95% CI: 0,34; 0,61), $p < 0,0001$, NNT = 4 (95% CI: 3; 6).

Wskaźnik BMI. W badaniu *AURORA F/MF* 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.

Masa ciała. U chorych leczonych ELX/TEZ/IVA+IVA w porównaniu do SoC w badaniu *AURORA F/MF* 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 *AURORA F/MF* 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 *AURORA F/MF* 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), $p < 0,0001$.

Bezpieczeństwo

Większość odnotowanych w badaniu *AURORA F/MF* 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 *AURORA F/MF* 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 *AURORA F/MF* 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 *AURORA F/MF* 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 niepożądanym, 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.

Kaftrio® + Kalydeco® +SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF w wieku 6-11 lat – porównanie bezpośrednie

Na plakacie konferencyjnym *Mall 2021*, a także w materiałach dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny [REDAKTOWANE] oraz w bazie *clinicaltrials.gov* zamieszczono informacje dotyczące zakończonego już badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w którym 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 pod względem mutacji F508del i mutacji minimalnej funkcji (MF) genu CFTR (populacja F/MF), w wieku 6-11 lat: *GALILEO* (NCT04353817; VX19-445-116).

Skuteczność i bezpieczeństwo ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+IVA+SoC w ramach badania *GALILEO* oceniano wśród 60 vs 61 chorych. Łączny okres obserwacji w próbie *GALILEO* wynosił około 32 tygodni – w tym 4 tygodnie skryningu, 24 tygodnie leczenia aktywnego oraz około 4 tygodni obserwacji (28 ± 7 dni) w ramach oceny bezpieczeństwa.

Próba *GALILEO* charakteryzowała się bardzo dobrą jakością, uzyskując 5 punktów w skali Jadad. Dodatkowo, dla analizowanego badania oceniono również ryzyko wystąpienia błędów systematycznych przy użyciu narzędzia ROB2 organizacji *Cochrane Collaboration* (*Sterne 2019, Higgins 2022*) – dla każdej z ocenianych domen określono je jako niskie.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Ponadto odnaleziono informacje o niezakończonych fazach rozszerzonej dla badania *GALILEO*, prowadzonej bez zaślepienia: *GALILEO-OLE* (NCT04545515; *VX20-445-119*), w której ocenia się bezpieczeństwo i skuteczność terapii skojarzonej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC. Do badania tego mogli zostać włączeni wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu *GALILEO* (zarówno ci, którzy je ukończyli jak i ci, którzy mieli przerwane leczenie, ale stawili się na wszystkich wizytach kontrolnych w okresie leczenia aktywnego). Chorzy z grupy ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC badania *GALILEO* kontynuowali leczenie tą terapią, natomiast pacjenci z grupy PBO+SoC rozpoczęli leczenie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC – łączenie włączono 120 pacjentów. Dla badania *GALILEO-OLE* zaplanowano 100 tygodni obserwacji (planowana data ukończenia badania to kwiecień 2023 r.).

Skuteczność kliniczna

Wydolność płuc – bezwzględna zmiana wartości wskaźnika $LCI_{2.5}$ (zmiana o 1-2 j. oznacza terapię o bardzo wysokiej skuteczności klinicznej): ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+IVA+SoC: MD = -2,26 j. (95% CI: -2,71; -1,81), $p < 0,0001$, wynik istotny statystycznie i istotny klinicznie na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC.

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+IVA+SoC: MD = 11,0 p.p. (95% CI: 6,9, 15,1), $p < 0,0001$, wynik istotny statystycznie i istotny klinicznie na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC.

Stężenie jonów chlorkowych w pocie: ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+IVA+SoC: -51,2

(95% CI: -55,3; -47,1), $p < 0,0001$, wynik istotny statystycznie na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC

Jakość życia - kwestionariusz CFQ-R – domena oddechowa, bezwzględna zmiana wyniku (próg istotności klinicznej wynosi 4 punkty): ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+IVA+SoC: MD = 5,5 (95% CI: 1,0; 10,0), $p = 0,0174$, istotna statystycznie i istotna klinicznie korzyść dla terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC.

Bezpieczeństwo

Większość odnotowanych w badaniu *GALILEO* w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia (TEAEs) miała charakter łagodny (50,0%) lub umiarkowany (26,7%).

W badaniu tym odnotowano istotne różnice między ELX/TEZ/IVA+IVA, a PBO+SoC w zakresie ryzyka wystąpienia **jakichkolwiek TEAEs**, które było istotnie statystycznie niższe, RR = 0,86 (95% CI: 0,74; 0,99), $p = 0,0332$, NNT = 8 (95% CI: 4; 64) oraz **TEAEs w stopniu umiarkowanym**, które było znamienne niższe, RR = 0,56 (95% CI: 0,34; 0,92), $p = 0,0222$, NNT = 5 (95% CI: 3; 25).

W przypadku pozostałych kategorii ogólnych zdarzeń niepożądanych, w tym TEAEs prowadzących do przerwania oraz zakończenia leczenia czy TEAEs poważnych oraz ciężkich odnotowane między grupami różnice nie były znamienne statystycznie.

Istotnie rzadziej w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do grupy PBO+SoC występowały **kaszel**: RR = 0,55 (95% CI: 0,32; 0,94), $p = 0,0297$, NNT = 6 (95% CI: 3; 35); **ból brzucha**: RR = 0,30 (95% CI: 0,12; 0,76), $p = 0,0111$, NNT = 6 (95% CI: 4; 16); **ból jamy ustnej i gardła**:

RR = 0,25 (95% CI: 0,08; 0,86), $p = 0,0270$,
NNT = 7 (95% CI: 4; 31) oraz **zaostrenie objawów płucnych CF o podłożu zakaźnym**:
RR = 0,06 (95% CI: 0,01; 0,46), $p = 0,0066$,
NNT = 5 (95% CI: 3; 8).

Kaftrio® + Kalydeco® + SoC; populacja heterozygot F/MF w wieku ≥ 12 lat – badania rzeczywistej praktyki klinicznej

W ramach oceny badań rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczących terapii ELX/TEZ/IVA w populacji chorych z mukowiscydozą o genotypie F/MF w wieku ≥ 12 lat włączono pięć wielośrodkowych badań: *Carnovale 2021*, *CFFPR 2020*, *Graeber 2021*, [REDACTED]. Zarówno w badaniu *CFFPR 2020* [REDACTED] wykorzystano dane pochodzące z dużego rejestru chorych na mukowiscydozę w USA (CFFPR). Uwzględniono w nich łącznie 5222 chorych o genotypie F/MF. Wiek badanych zawierał się w zakresie 19,9-32 lat (średnia lub mediana). Pod względem wyjściowej wartości ppFEV1 populacje były zróżnicowane: od średniej równej 31,3% w badaniu *Carnovale 2021* [REDACTED]. Badania *CFFPR 2020* i *Graeber 2021* charakteryzowały się krótszym (odpowiednio około 2-miesięcznym oraz około od 2 do 4 miesięcy) czasem obserwacji w porównaniu do próby *Carnovale 2021*, w której wynosił on 6 miesięcy czy badań [REDACTED] trwających niespełna 1 rok.

We wszystkich analizowanych próbach przedstawiono informacje na temat skuteczności leczenia ELX/TEZ/IVA, natomiast w badaniach *Carnovale 2021* [REDACTED] zawarto również wyniki dotyczące bezpieczeństwa.

Skuteczność kliniczna

Parametry funkcji płuc. W badaniu *Carnovale 2021* średnia wyjściowa ppFEV1 wyniosła 31,3% (SD: 8,5%). Średnia bezwzględna zmiana po 6 miesiącach terapii zmiana osiągnęła istotną statystycznie wartość 14,16 (95% CI: 11,43; 16,89). Podobne różnice względem wartości wyjściowych stwierdzono w przypadku ppFVC oraz ppFEF₂₅₋₇₅. Poprawę ppFEV1 po 6 miesiącach leczenia zaobserwowano u wszystkich pacjentów, jednak miała ona różne nasilenie. U 6 (12,8%) chorych bezwzględna zmiana wartości tego wskaźnika wyniosła do 5%, u 13 osób (27,7%) zawierała się w przedziale 5,1-10%, u 10 (21,3%) w zakresie 10,1-15%, u 7 (14,9%) – 15,1-20%, natomiast u kolejnych 10 (21,3%) pacjentów wzrost ppFEV1 wyniósł $> 20\%$ względem wartości wyjściowej.

Podobne obserwacje zawarto w wynikach próby *CFFPR 2020*, w której średnia zmiana ppFEV1 wyniosła 10,9 (95% CI: 10,0; 11,8) po średnio 65 dniach leczenia.

Z kolei w badaniu *Graeber 2021* pacjenci charakteryzujący się początkowo wartością ppFEV1 o medianie 50,6% (IQR: 32,8%; 74,0%) po 8-16 tygodniach leczenia uzyskali wartość 74,1% (IQR: 45,7%; 95,3%), zmiana o 13,0 (IQR: 7,1; 21,5), $p < 0,001$. Podobną istotną zmianę stwierdzono w przypadku FEV1 wyrażonych w litrach.

[REDACTED]



Test 6-minutowego marszu. Oceniony jedynie w próbie *Carnovale 2021* wpływ terapii ELX/TEZ/IVA na przebyty dystans w trakcie testu 6-minutowego marszu wykazał istotną poprawę. Średnia wyjściowa wartość 510,6 m wzrosła do 544,4 m po 6 miesiącach leczenia, $p = 0,0011$.

Wskaźnik masy ciała. W każdej próbie stwierdzono wzrost BMI (z wyjątkiem *CFFPR 2020*, w której nie przedstawiono danych na ten temat).

U uczestników badania *Carnovale 2021* jego wyjściowa wartość wyniosła średnio 20,5 kg/m², natomiast po 6 miesiącach leczenia – 22,3 kg/m², $p < 0,0001$. Dodatkowo BMI po 6 miesiącach leczenia u 8 z 10 pacjentów o początkowo nieodpowiednio niskiej wartości zwiększyło się do prawidłowego zakresu (18,5-24,9 kg/m²), natomiast 2 pozostałe osoby uzyskały wartość wskazującą na nadwagę.

Z kolei w próbie *Graeber 2021* stwierdzono istotny wzrost o wartość mediany 1,1 (IQR: 0,4; 1,9) z początkowej wartości 19,1 (IQR: 17,3; 20,5) do 20,1 (IQR: 18,3; 21,7), $p < 0,001$.



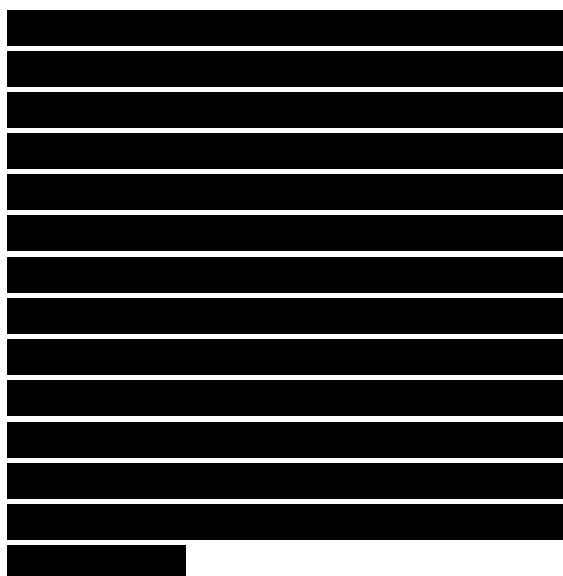
Stężenie jonów chlorkowych w pocie. W badaniu *Carnovale 2021* wyjściowe stężenie jonów chlorkowych w pocie uległo znaczącej redukcji. Wartość początkowa wynosiła 91,1 mmol/L, natomiast po 6 miesiącach zmniejszyła się do 46,2 mmol/L ($p < 0,0001$).

Z kolei w próbie *Graeber 2021* zaobserwowano redukcję o medianę 48,5 (IQR: 34,1; 65,3) mmol/l z początkowego stężenia 103,5 (IQR: 93,8; 109,1) mmol/l do 50,0 (IQR: 37,9; 66,4) mmol/l po 8-16 tygodniach leczenia, a zmiana ta była istotna statystycznie ($p < 0,001$).

Pozostałe badania, tj. *CFFPR 2020*, [redacted], nie przedstawiały danych dotyczących tego punktu końcowego.

Antybiotykoterapia i zaostrzenia płucne. Leczenie ELX/TEZ/IVA w ramach badania *Carnovale 2021* znacząco zmniejszyło konieczność stosowania dożylniej antybiotykoterapii. W okresie 12 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie terapii u 47 uczestników badania stwierdzono łącznie 227 przypadków zaostrzeń płucnych, spośród których 79 wymagało podaży antybiotyków i.v. Dane po 6-miesięcznym czasie obserwacji w ujęciu rocznym (*annualised*) wskazały na 77% redukcję występowania zaostrzeń płucnych. Tylko u jednego pacjenta zastosowano cykl dożylniej antybiotykoterapii, natomiast u 30

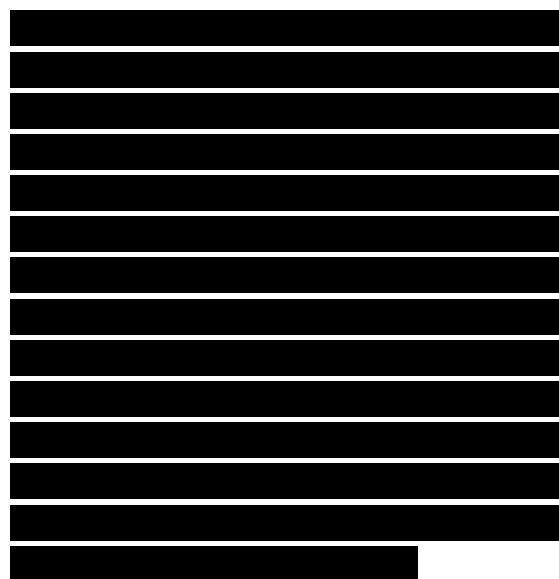
osób (63,8%) nie wystąpił ani jeden epizod zaostrzenia podczas trwania badania.



Przedstawiono natomiast wyniki dodatkowej analizy w populacji F/MF z dostępnymi danymi z okresu 5 lat poprzedzających rozpoczęcie leczenia (N = 3456). Odsetek pacjentów z co najmniej jednym zaostrzeniem płucnym wynosił kolejno 40,68%, 43,69%, 45,20%, 47,48% i 46,79% natomiast po 1 roku stosowania skojarzenia ELX/TEZ/IVA zmniejszył się on do wartości 9,81%. Odpowiadająca średnia liczba zaostrzeń to 0,74, 0,85, 0,88, 0,95 i 0,99 na pacjenta, która uległa redukcji do 0,14. Zmiany te były zgodne z zaobserwowanymi w populacji ogólnej.

Domena oddechowa CFQ-R. Wyłącznie w próbie *Carnovale 2021* przedstawiono wyniki dotyczące zmiany wartości oceny domeny oddechowej CFQ-R w okresie obserwacji. W wyniku leczenia stwierdzono istotną poprawę. Po 1 miesiącu terapii z wyjściowej mediany równej 55,5 (zakres: 22,2-83,3) wzrosła ona o średnio 27,8 (95% CI: 12,8; 42,8) do 83,3 (zakres: 50-100), $p < 0,00001$, natomiast po 6 miesiącach leczenia wzrost wyniósł średnio 36,0 (95% CI: 21,9; 50,1) do wartości 91,6 (zakres: 61,1-100), $p < 0,00001$.

Status osób oczekujących na przeszczepienie płuc. Początkowo 3 uczestników badania *Carnovale 2021* (6,4%) oczekiwało na przeszczepienie płuc. Po pełnym okresie obserwacji (6 miesięcy) wszystkie te osoby podjęły decyzję o zawieszeniu swojego statusu kandydata do przeszczepienia.



Przedstawiono natomiast wyniki dodatkowej analizy w populacji F/MF z dostępnymi danymi z okresu 5 lat poprzedzających rozpoczęcie leczenia (N = 3456). Odsetek pacjentów poddanych hospitalizacji wynosił kolejno 40,97%, 43,75%, 44,94%, 47,11% i 46,59%, natomiast po

1 roku stosowania skojarzenia ELX/TEZ/IVA zmniejszył się on do wartości 13,22%. Odpowiadająca średnia liczba hospitalizacji to 0,77, 0,86, 0,90, 0,97 i 1,01 na pacjenta, która uległa redukcji do 0,20. Zmiany te były zgodne z zaobserwowanymi w populacji ogólnej.

[Redacted text block]

hematologicznych, układu krzepnięcia, próbach wątrobowych, analizie moczu), parametrach życiowych ani badaniu fizykalnym związanych ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA. W trakcie trwania badania nie wystąpił żaden zgon.

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo

W badaniu *Carnovale 2021* nie stwierdzono zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, które prowadziłyby do przerwania terapii. Żaden pacjent nie zrezygnował z leczenia. Nie zaobserwowano istotnych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (biochemicznych,

[Redacted text block]

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs TEZ + IVA + SoC lub IVA + SoC; populacja heterozygot F/RF oraz F/G w wieku ≥12 lat – porównanie bezpośrednie

W ramach porównania terapii trójlekowej ELX/TEZ/IVA z terapią dwulekową (TEZ/IVA) lub jednolekową (IVA), w populacji chorych w wieku 12 lat lub więcej, o genotypie F/RF lub F/G uwzględniono jedno badanie kliniczne – próbę *AURORA F/RF F/G (VX18-445-104)*, opisaną w publikacji *Barry 2021*. Badanie *AURORA F/RF F/G (VX18-445-104)* było 8-tygodniowym podwójnie zaślepionym, RCT z aktywną kontrolą, zaprojektowanym w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności ELX/TEZ/IVA. Badanie składało się z 4-tygodniowego otwartego okresu wstępnego (*run-in*), podczas którego pacjenci otrzymywali IVA lub TEZ/IVA w zależności od genotypu (odpowiednio F/G i F/RF). Po zakończeniu fazy wstępnej pacjentów przydzielono losowo (1:1) do 8 tygodni leczenia za pomocą ELX/TEZ/IVA (N = 132) lub terapii aktywnej kontroli (IVA dla pacjentów F/G [N = 45] lub TEZ /IVA dla pacjentów z F/RF [N = 81]). Wyniki przedstawiono zarówno w populacji ogólnej badania, jak również w podgrupach wyróżnionych względem genotypu: F/G oraz F/RF. Charakterystyki wyjściowe pacjentów były dobrze zbalansowane. Ogółem, średnia wieku osób uwzględnionych w badaniu wynosiła około 38 lat, choć w podgrupie o genotypie F/G dominowali wyraźnie młodsi pacjenci (około 31-34 lata), natomiast w podgrupie F/RF – starsi (około 40-42 lata). Większość ocenianych pacjentów (>88%) stanowiły osoby dorosłe (18 i więcej lat). Około połowa pacjentów biorących udział w badaniu *AURORA F/RF F/G* pochodziła z krajów europejskich.

Skuteczność kliniczna

Zmiana od wartości wyjściowej ppFEV1 po 8 tygodniach była istotnie wyższa wśród chorych otrzymujących terapię trójlekową, w porównaniu do kontrolnej, co wskazuje większą skuteczność terapii trójlekowej w przywracaniu nominalnej czynności płuc u pacjentów z mukowiscydozą: w populacji ogółem różnice względem kontroli wyniosły 3,5 (95% CI: 2,2; 4,7), $p < 0,001$ punktów procentowych; efekt w podgrupie o genotypie F/G był wyższy, MD = 5,8 (95% CI: 3,5, 8,0), a w podgrupie o genotypie F/RF nieco niższy, MD = 2,0 (95% CI: 0,5; 3,4) – ale w obu przypadkach różnice były istotne i wskazywały na korzyść terapii trójlekowej.

Zmiana stężenie jonów chlorkowych w pocie po 8 tygodniach leczenia była istotnie wyższa u chorych otrzymujących terapię trójlekową w porównaniu do kontroli, zarówno w populacji ogólnej badania: MD = -23,1 (95% CI: -26,1; -20,1) mmol/l ($p < 0,001$), podobnie, istotne wyniki odnotowano również w populacji chorych o genotypie F/G, MD = -20,0 (95% CI: -25,4; -14,6) mmol/l oraz w populacji chorych o genotypie F/RF, MD = -24,8 (95% CI: -28,4; -21,2) mmol/l.

Wynik domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R uległ istotnej, większej poprawie u chorych leczonych przez 8 tygodni terapią trójlekową w porównaniu do chorych otrzymujących leczenie kontrolne – wielkość efektu była zbliżona w populacji ogólnej, MD = 8,7 (95% CI: 5,3; 12,1), w populacji o genotypie F/G, MD = 8,9 (95% CI: 3,8; 14,0) oraz w populacji o genotypie F/RF, MD = 8,5 (95% CI: 4,0; 13,1).

Bezpieczeństwo

Ogółem, przynajmniej 1 zdarzenie niepożądane odnotowano u 66,7% chorych otrzymujących terapię trójlekową oraz u 65,9% chorych otrzymujących aktywną kontrolę (IVA lub TEZ/IVA) – różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie i ogólnie profil bezpieczeństwa terapii trój oraz dwulekowej/jednolekowej był zbliżony. Większość obserwowanych AEs miała charakter łagodny do umiarkowanego i nie odnotowano zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu pacjenta. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane, AEs prowadzące do zakończenia leczenia oraz infekcyjne zaostrzenia choroby w objawach płucnych występowały z podobną częstością w analizowanych grupach terapii. W trakcie badania nie stwierdzono żadnego zgonu pacjenta w wyniku pojawienia się AEs.

Najczęściej obserwowanymi w badaniu zdarzeniami niepożądanymi były przypadki bólu głowy, występujące u 8,3% chorych z grupy terapii trójlekowej oraz u 15,1% chorych z grupy kontrolnej – różnice te nie były istotne statystycznie. Kaszel, infekcyjne zaostrzenia mukowiscydozy oraz nudności występowały z kolei istotnie, około 5-krotnie rzadziej po zastosowaniu terapii trójlekowej: RR = 0,16 (95% CI: 0,05; 0,53), $p = 0,0026$, NNT = 9 (95% CI: 6; 19) w przypadku kaszlu, RR = 0,22 (95% CI: 0,06; 0,75), $p = 0,0160$, NNT = 13 (95% CI: 8; 47) w ocenie infekcyjnych zaostrzeń mukowiscydozy, oraz RR = 0,21 (95% CI: 0,05; 0,96), $p = 0,0445$, NNT = 18 (95% CI: 10; 149) w ocenie nudności.

W przypadku oceny skurczowego ciśnienia krwi, nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w jego zmianie, zarówno po 4, jak i po 8 tygodniach ($p = 0,1979$ oraz $p = 0,0957$). Analogiczne zmiany były

istotne w ocenie rozkurczowego ciśnienia krwi: MD = 2,20 (95% CI: 0,29; 4,11), $p = 0,0236$ po 4 tygodniach oraz MD = 2,20 (95% CI: 0,08; 4,32), $p = 0,0423$ po 8 tygodniach. Odsetek pacjentów, u których skurczowe ciśnienie krwi uległo zwiększeniu do > 140 mmHg, lub zwiększeniu do takiej wartości i jednocześnie wzroście od wartości wyjściowej o > 10 mmHg, nie różnił się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami ($p = 0,4479$ oraz $p = 0,7992$), ale analogiczne wartości dla rozkurczowego ciśnienia krwi (wzrost > 90 mmHg lub wzrost > 90 mmHg i > 5 mmHg od wartości wyjściowej) były istotne: RR = 2,62 (95% CI: 1,06; 6,48), $p = 0,0365$, NNH = 13 (95% CI: 7; 105) oraz RR = 12,79 (95% CI: 1,70; 96,25), $p = 0,0133$, NNH = 11 (95% CI: 7; 25).

Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs Placebo + SoC; populacja heterozygot F/G w wieku ≥12 lat – porównanie pośrednie

Przeprowadzony przegląd systematyczny umożliwił odnalezienie 1 badania z randomizacją, w którym oceniano trójlekową terapię skojarzoną eleksakaftorem + tezakaftorem + iwakaftorem (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC) z terapią iwakaftorem (PBO+IVA+SoC), w populacji chorych na mukowiscydozę, będących heterozygotami pod względem mutacji F508del genu CFTR i obecną mutacją bramkującą (populacja F/G): *AURORA F/G (VX18-445-104, publikacja Barry 2021)*. Celem porównania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC ze standardowym postępowaniem w mukowiscydozie (SoC) u heterozygot F/G, wykonano porównanie pośrednie przez wspólny komparator IVA+ SoC, uwzględniając 3 badania porównujące IVA z SoC: *STRIVE (VX08-770-102, Ramsey 2011)*, *KONNECTION (VX12-770-111, De Boeck 2014)* i *KONDUCT (VX11-770-110, Moss 2015)*.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs Placebo + SoC; populacja heterozygot F/RF w wieku ≥12 lat – porównanie pośrednie

[Redacted text block]

Przeprowadzony przegląd systematyczny umożliwił odnalezienie 1 badania z randomizacją, w którym 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 heterozygotami pod względem mutacji F508del genu CFTR i obecną

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

mutacją funkcji rezydualnej (populacja F/RF): *AURORA F/RF* (VX18-445-104, publikacja Barry 2021). Celem porównania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC ze standardowym postępowaniem w mukowiscydozie (SoC) u heterozygot F/RF, wykonano porównanie pośrednie przez wspólny komparator TEZ/IVA+ SoC, uwzględniając badanie porównujące TEZ/IVA z SoC: *EXPAND* (VX14-661-108, Rowe 2017). Odnalezione badania były wieloośrodkowymi próbami RCT 3 fazy, z podwójnym zaślepieniem.

Ogółem, dla porównania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+IVA+SoC oceniano łącznie 82 vs 81 chorych, a dla porównania TEZ/IVA+SoC vs PBO+SoC – 161 chorych (badanie *crossover*).

Badania charakteryzowały się takim samym okresem leczenia, wynoszącym 8 tygodni. W badaniu *AURORA F/RF* okres leczenia podlegający analizie poprzedzony był 4-tygodniowym okresem wstępnym (*run-in*), w którym wszyscy pacjenci F/RF byli leczeni TEZ/IVA [okres wstępny został zaprojektowany w celu ustalenia wiarygodnych wartości wyjściowych w trakcie leczenia (TEZ/IVA) dla danego okresu leczenia].

Włączone badania charakteryzowały się bardzo dobrą jakością (uzyskując maksymalne 5 punktów w skali Jadad) oraz niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego w ocenie narzędzia ROB2.

Skuteczność kliniczna

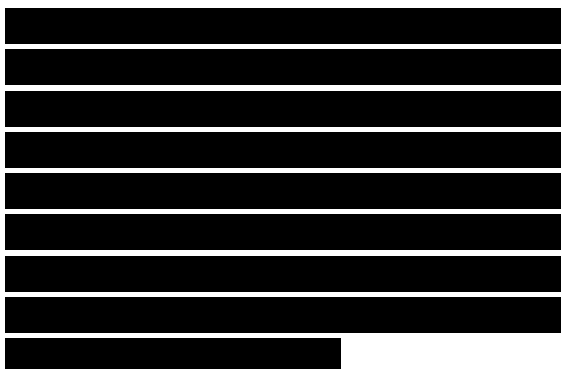
[Redacted text]

[Redacted text]

75,79% (SD: 24,21, N = 1229) i 2,27 (SD: 7,09, N = 897) p.p.



Bezpieczeństwo



Kaftrio® + Kalydeco® + SoC; populacja F/MF i F/F w wieku ≥12 lat – faza wydłużona badań AURORA F/MF i AURORA F/F (AU-RORA OLE)

Chorzy z populacji F/MF, którzy ukończyli planowany okres leczenia (24 tygodnie) w próbie AURORA F/MF oraz pacjenci z populacji F/F, którzy ukończyli zakładany okres terapii (4 tygodnie) w badaniu AURORA F/F, mogli wziąć udział w 196-tygodniowej fazie wydłużonej (OLE, z ang. *open-label extension*). Poniżej zaprezentowano dane przedstawiające utrzymywanie się efektu w

przedłużonym okresie leczenia dla badania AURORA F/F, które pochodziły z fazy wydłużonej (publikacja *Griese 2021* [wyniki drugiej analizy interim fazy OLE, gdzie chorzy byli leczeni przez przynajmniej dodatkowe 24 tygodnie] oraz doniesienie konferencyjne *Daines 2021* [wyniki trzeciej analizy interim, leczenie przynajmniej przez 96 tygodni]). Mogli wziąć w niej udział chorzy z populacji F/MF, którzy ukończyli planowany okres leczenia (24 tygodnie) w próbie AURORA F/MF oraz pacjenci z populacji F/F, którzy ukończyli zakładany okres terapii (4 tygodnie) w badaniu AURORA F/F.

Skuteczność kliniczna

Jakość życia - kwestionariusz CFQ-R (*Cystic Fibrosis Questionnaire Revised*) – domena oddechu.

W publikacji przedstawiającej wyniki fazy OLE (*Griese 2021*) podkreślono, że efekt odnotowany po 4 tyg. leczenia w próbie AURORA F/F (MD = 16,0 pkt. [95% CI: 12,1; 19,9]) utrzymał się w dalszej 24-tygodniowej obserwacji – MD wyniosła 14,3 pkt. (95% CI: 9,5; 19,2) w grupie chorych, którzy byli leczeni ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC łącznie przez 28 tygodni. Dalszą poprawę obserwowano w dłuższym okresie leczenia (łącznie 100 tygodni, *Daines 2021*): 18,0 (95% CI: 13,6; 22,5).

Efekt wykazany w badaniu AURORA F/MF (MD = 16,8 [95% CI: 14,4; 19,3]) również utrzymywał się w dalszej 24-tygodniowej obserwacji, prowadzonej w ramach fazy wydłużonej (łącznie 48 tygodni obserwacji [*Griese 2021*]): MD = 20,1 pkt. (95% CI: 17,6; 22,6) w grupie, która była leczona ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC łącznie przez 48 tygodni, i uległa poprawie w dalszym okresie

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

leczenia (łącznie 120 tygodni, *Daines 2021*) – zmiana 21,7 (95% CI: 19,1; 24,2) punktów.

Wydolność płuc – bezwzględna zmiana odsetka należnej wartości FEV1 (ppFEV1).

W publikacji przedstawiającej wyniki fazy OLE (*Griese 2021*) podkreślono, że efekt odnotowany po 4 tyg. leczenia w próbie *AURORA F/F* (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. Podobne wyniki odnotowano w dalszym okresie leczenia (łącznie 100 tygodni, *Daines 2021*): 11,5 (95% CI: 8,8; 14,2).

Efekt wykazany w badaniu *AURORA F/MF* (MD = 13,9 [95% CI: 12,7; 15,2]) utrzymywał się w dalszej 24-tygodniowej obserwacji, prowadzonej w ramach fazy wydłużonej (łącznie 48 tygodni obserwacji [*Griese 2021*]): 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. Po łącznie 120 tygodniach leczenia (*Daines 2021*), zmiany były zbliżone: 14,3 (95% CI: 12,7; 15,8).

Infekcyjne zaostrzenia płucne (ogółem i ciężkie).

W fazie OLE (*Griese 2021*) 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), w trakcie 2 analizy *interim*. Biorąc pod uwagę częstość na 100 pacjento-lat w ramach oceny przeprowadzonej w fazie OLE (*Griese 2021*) odnotowano zmniejszenie częstości infekcyjnych zaostrzeń płucnych względem wartości uzyskanych w próbie *AURORA F/MF*

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

W trzeciej analizie *interim* (doniesienie *Daines 2021*) oszacowania częstości występowania zaostrzeń płucnych przypadająca na 48 tygodni leczenia wyniosła 0,21 (95% CI: 0,17; 0,26) w populacji F/MF i była zbliżona do częstości obserwowanej w grupie terapii trójlekowej badania *AURORA F/MF* (0,37) i niższa niż częstość odnotowana w grupie placebo tego badania (0,98). Analogicznie, w podgrupie F/F częstość zaostrzeń płucnych w fazie OLE wyniosła 0,21 (95% CI: 0,14; 0,30), co było zbliżoną wartością do wyniku w podgrupie F/MF.

Wskaźnik BMI

W publikacji przedstawiającej wyniki fazy OLE (*Griese 2021*) podkreślono, że efekt (zmiana wskaźnika BMI) odnotowany po 4 tyg. leczenia w próbie *AURORA F/F* (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. W dłuższym okresie leczenia (łącznie 100 tygodni, *Daines 2021*) obserwowano dalszy wzrost wskaźnika BMI: 1,50 (95% CI: 1,03; 1,96).

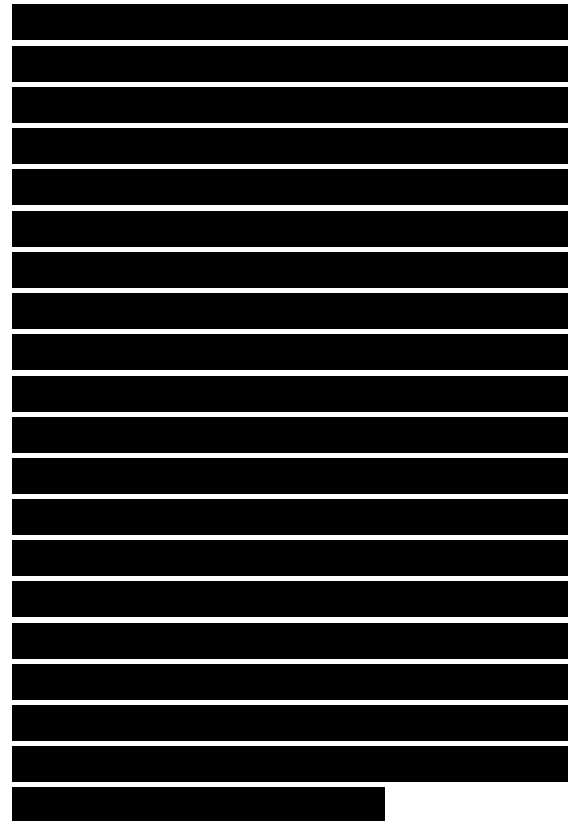
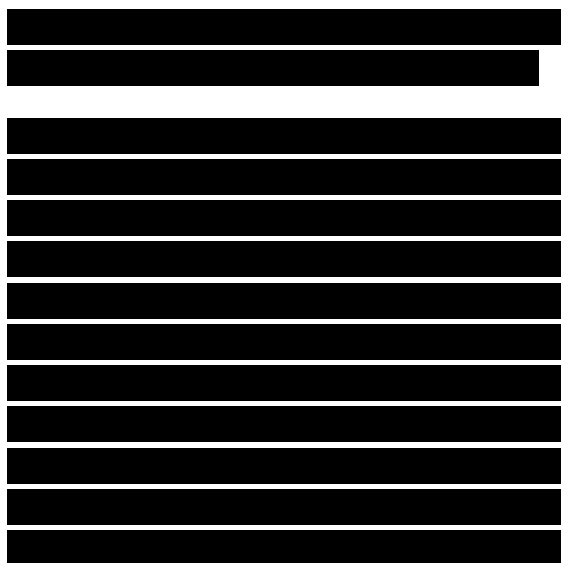
Efekt wykazany w badaniu podstawowym *AURORA F/MF* (MD = 1,13 [95% CI: 0,99; 1,26]) utrzymywał się w dalszej 24-tygodniowej obserwacji, prowadzonej w ramach fazy wydłużonej (łącznie 48 tygodni obserwacji [*Griese 2021*]): MD = 1,28 kg/m² (95% CI: 1,09; 1,46) w grupie, która była leczona ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC łącznie przez 48 tygodni. Po łącznie 120 tygodniach

leczenia (*Daines 2021*), zmiana wskaźnika BMI wyniosła w tej grupie 1,58 (95% CI: 1,32; 1,84).

Stężenie jonów chlorkowych w pocie.

W publikacji przedstawiającej wyniki fazy OLE (*Griese 2021*) podkreślono, że efekt odnotowany po 4 tyg. leczenia w próbie *AURORA F/F* (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 – efekt ten ulegał dalszej poprawie i zmiany po około 100 tygodniach leczenia (*Daines 2021*) wynosiły -49,7 (95% CI: -55,0; -44,4) mmo/l.

Efekt wykazany w badaniu *AURORA F/MF* (MD = -45,0 [95% CI: -47,4; -42,5]) utrzymywał się w dalszej 24-tygodniowej obserwacji, prowadzonej w ramach fazy wydłużonej (łącznie 48 tygodni obserwacji [*Griese 2021*]), 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. W dalszym okresie leczenia (łącznie 120 tygodni, *Daines 2021*) zmniejszenie to utrzymywało się na podobnym poziomie: -45,8 (95% CI: -48,5; -43,0).



Bezpieczeństwo

W fazie wydłużonej (*Griese 2021*) 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 *AURORA F/MF* i *AURORA F/F*. 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 wątrową, 1 z powodu depresji, 1 z uwagi na wysypkę oraz 1 w związku z wystąpieniem szumu w uszach i urazu. W dalszym okresie leczenia (łącznie 120 tygodni, *Daines 2021*) jakiegokolwiek AEs odnotowano u większości (98,4%) pacjentów, ale znaczna większość tych zdarzeń miała nasilenie łagodne do umiarkowanego – zdarzenia o ciężkim nasileniu, lub zagrażające życiu pacjenta obserwowano jedynie u około 17% leczonych pacjentów. Ciężkie (ang. *serious*) AEs odnotowano u około 25% chorych, natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia były rzadkie i dotyczyły jedynie około 2% ocenianych chorych. W fazie OLE odnotowano jeden przypadek zgonu, z powodu toksycznych efektów terapii oksykodonem – przypadek nie został uznany za związany z ocenianym leczeniem. Najczęściej w dłuższym etapie fazy OLE obserwowano infekcyjne zaostrzenia płucne (37,7%), a w dalszej kolejności kaszel (36,2%), ból gardła (26,1%), ból głowy (24,5%) oraz zapalenie śluzówki nosa i gardła (22,5%). Ogólne zwiększenie aktywności transaminaz odnotowano u 12,8% pacjentów: 7 (1,4%) przerwało czasowo leczenie, a 4 (0,8%) zakończyło leczenie z powodu tych zdarzeń, natomiast zdarzenia wysypki odnotowano u około 14,6% pacjentów i 1 (0,2%) chory zakończył leczenie z ich powodu.

Kaftrio® + Kalydeco®; populacja F/x w wieku 6-11 lat – badania rzeczywistej praktyki klinicznej

W ramach oceny badań rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczących terapii ELX/TEZ/IVA u chorych z mukowiscydozą z co najmniej jedną mutacją F508del, w wieku 6-11 lat włączono

jedno retrospektywne badanie obserwacyjne: *Anderson 2021*. Uwzględniono w nim 65 pacjentów.

Skuteczność kliniczna

Wyjściowa wartość ppFEV1 u chorych otrzymujących terapię ELX/TEZ/IVA w ramach wczesnego dostępu wynosiła 74% i zawierała się w zakresie 26%-125%. Zaznaczono, że byli to pacjenci z mukowiscydozą od łagodnej do ciężkiej postaci choroby. Po pierwszym kwartale leczenia chorzy zwiększyli swoją masę ciała o średnio 2,5 kg, a średni wzrost ppFEV1 wyniósł 13,3%. Po drugim kwartale masa ciała wzrosła względem wartości wyjściowej o 4,5 kg, natomiast ppFEV1 o 16,4%.

Bezpieczeństwo

W publikacji *Anderson 2021* nie podano informacji na temat punktów końcowych bezpieczeństwa. Wskazano jedynie, że w 3 przypadkach interakcje lekowe były przyczyną modyfikacji dawki preparatu.

Kaftrio® + Kalydeco® + SoC; populacja F/x w wieku ≥12 lat – badania rzeczywistej praktyki klinicznej

W ramach oceny badań rzeczywistej praktyki klinicznej z wykorzystaniem ELX/TEZ/IVA+IVA włączono 29 prób bez randomizacji: *Bermingham 2021, Bacon 2022, Beswick 2022* (publikacje *Beswick 2022* i *Beswick 2022a*), *Burgel 2021, DiMango 2021* (publikacje *DiMango 2021* i *DiMango 2021a*), *Djavid 2021, Douglas 2021, FitzMaurice 2022, Gabillard-Lefort 2022, Keyte 2022, Kim 2022, Korten 2022, Martin 2021, Martin 2022, Miller 2022, PROMISE*

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

(NCT04038047; publikacje: *Nichols 2021* i *Nichols 2021a*), *O'Connor 2021*, *O'Shea 2021*, *Palenberg 2021*, *Petersen 2021*, *Scully 2021*, *Sosinski 2021*, *Stapleton 2022*, *Stylemans 2022*, *Taylor-Cousar 2021*, [REDACTED], [REDACTED] *Welsner 2022*, *Westhölter 2022* oraz *Wucherpennig 2022*.

W większości analizowanych badań przedstawiono informacje na temat skuteczności stosowania ELX/TEZ/IVA+IVA w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (poza badaniami *Douglas 2020*, *Martin 2021* [REDACTED], gdzie podano tylko informacje dotyczące jakości życia). Ponadto w próbach *Beswick 2022*, *DiMango 2021*, *Douglas 2020*, *Martin 2021*, *PROMISE* [REDACTED] przedstawiono informacje na temat jakości życia pacjentów. Z kolei dane na temat bezpieczeństwa pochodziły z 7 badań (*Birmingham 2021*, *Burgel 2021*, *Djavid 2021*, *Keyte 2022*, *Martin 2022*, *O'Shea 2020* i *Stylemans 2022*). Uwzględniono także 2 badania, które prezentowały informacje o skuteczności i bezpieczeństwie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA u pacjentek w ciąży i/lub karmiących piersią (*O'Connor 2021* i *Taylor-Cousar 2021*).

łącznie w analizowanych próbach uwzględniono 2043 pacjentów. W badaniach homozygoty F/F stanowiły od 16% do 80% analizowanej populacji. W badaniach *Burgel 2021*, *Djavid 2021*, *FitzMaurice 2022*, *Martin 2021*, *Martin 2022*, *PROMISE* i *Wucherpennig 2022* podano, że poza homozygotami F/F i heterozygotami F/MF występowały także inne F/x (w tym F/RF, F/G, F/inne oraz F/none).

Skuteczność kliniczna

Jakość życia – domena oddechowa kwestionariusza CFQ-R. W badaniu *DiMango 2021* 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, jak i statystycznie. Podobnie, znamienne statystycznie i klinicznie poprawy dla domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R stwierdzono po 6 i 12 miesiącach odpowiednio w próbach *PROMISE* i *Djavid 2021*.

W badaniu *DiMango 2021* po 3 miesiącach leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA w podgrupie chorych leczonych wcześniej modulatorami CFTR, jak i chorych nie otrzymujących wcześniej modulatorów CFTR uzyskano istotną statystycznie poprawę wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R. Zmiany były również istotne klinicznie. Takie same wnioski dotyczą też tych podgrup w próbie *PROMISE*.

Objawy zatokowo-nosowe na podstawie zmian wyniku kwestionariusza SNOT-22. Wykazano istotną statystycznie i istotną klinicznie poprawę całkowitego wyniku kwestionariusza SNOT-22 o: -15,3 (SD: 11,3), $p < 0,001$ w badaniu *Beswick 2022*, -10,5 pkt., $p = 0,000003$ w próbie *DiMango 2020*, -10,18 (95% CI: -16,78; -3,58), $p = 0,004$ w badaniu *Douglas 2020* oraz $> 8,9$ pkt, $p < 0,0001$ w próbie *Stapleton 2022*.

Poprawa wyniku była obserwowana we wszystkich domenach kwestionariusza w badaniu *DiMango 2020* – zmiany w każdej domenie istotne statystycznie, a dla objawów

pozasosowych również istotne klinicznie. W badaniu *Douglas 2020* zmiany istotne statystycznie odnotowano w obrębie domen oceniających objawy nosowe, pozasosowe oraz ze strony ucha/twarzy. Z kolei w próbie *Beswick 2022* zmiany były istotne statystycznie we wszystkich domenach, natomiast zmiany istotnie klinicznie odnotowano w domenach oceniających objawy nosowe, objawy pozasosowe, zaburzenia psychiczne oraz zaburzenia snu.

Wśród pacjentów niestosujących 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* (była to 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 klinicznie, a w badaniu *Douglas 2020* o 8,50 (95% CI: -17,39; 0,39), $p = 0,06$ (zmiana nieznamienna statystycznie).

Odczucia pacjenta związane ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA. W próbie *Martin 2021* podano, że po rozpoczęciu leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA pacjenci odnotowali szybkie i pozytywne efekty tak zdrowotne, jak i społeczne, która wpłynęły korzystnie na ich jakość życia oraz określanie nowych celów życiowych.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dodatkowo w badaniu ankietowym *Keyte 2022* wykazano, że pomimo, iż większość respondentów przyznała, że cieszą się, że mogą stosować leczenie modulatorami CFTR (głównie ELX/TEZ/IVA+IVA), nadal dużym wyzwaniem jest ich samopoczucie psychiczne, a jako rozwiązanie sami pacjenci wskazali potrzebę proaktywnej psychoterapii.

[Redacted text block]

Wydolność płuc – parametry ppFEV1, ppFVC oraz FEV1 i FVC. Średnia zmiana FEV1 wyrażona w litrach mieściła się w zakresie 0,27-0,54 i w większość analizowanych prób była znamienne statystycznie. Z kolei średnie zwiększenie

ppFEV1 wynosiła w analizowanych badaniach od 6,1 do 17,3 p.p. i była istotna statystycznie w prawie wszystkich próbach, a ponadto w części z nich wartość ta wskazywała na bardzo wysoką skuteczność terapii ELX/TEZ/IVA+IVA (poprawa o ≥ 10 p.p.). Podobnie było dla oceny FVC – średnie zmiany wyrażone w litrach mieściły się w zakresie 0,3-0,6, a w punktach procentowych w zakresie od 7 do 12,4 p.p. – we wszystkich próbach były one istotne statystycznie.

Autorzy badania *DiMango 2021* zaznaczyli ponadto, że największy efekt zaobserwowano u pacjentów leczonych wcześniej modulatorami CFTR. W badaniach *Burgel 2021* i *PROMISE* podano wyniki wskazujące, że zarówno średnia zmiana ppFEV1, jak i ppFVC była znamienna tak w przypadku pacjentów stosujących wcześniej modulatory CFTR, jak i w przypadku chorych bez takiej terapii.

Wydolność płuc – pozostałe parametry. W większości analizowanych w próbie *Stylemans 2022* dodatkowych parametrach spirometrycznych (DL_{CO} , K_{CO} , RV) stwierdzono istotną poprawę po blisko miesięcznej terapii ELX/TEZ/IVA+IVA. Znamiennych zmian nie zaobserwowano jedynie w ocenie całkowitej pojemności płuc. Z kolei w badaniu *Welsner 2022* odnotowano istotne zmiany w ocenie objętości zalegającej płuc po średnim okresie obserwacji wynoszącym 6,37 miesiąca. Podobnie wszystkie dodatkowe parametry (RV/TLC, MFEF, FEV1/FVC) uległy znamiennej poprawie po blisko miesiącu i ponad pół roku obserwacji oraz zastosowaniu ELX/TEZ/IVA+IVA odpowiednio w próbach *Korten 2022* i *FitzMaurice 2022*.

Zaostrzenia płucne. W próbie *Djavid 2021* w ciągu 12 miesięcy poprzedzających wdrożenie terapii stwierdzono 79 takich zaostrzeń, średnio 3,76 (SD: 1,16) na pacjenta. Po 12 miesiącach

terapii ELX/TEZ/IVA+IVA wartość ta została zredukowana znamienne (p < 0,001) o 2,38 (SD: 2,20) do 1,38 zaostrzeń (SD: 1,16) przypadających na pacjenta. Z kolei w badaniu *Sosinski 2021* podano, że liczba zaostrzeń po okresie obserwacji wynoszącym średnio 6,63 miesiąca uległa redukcji z 2,63 na 2,45. W próbie *Stylemans 2022* liczba zaostrzeń infekcyjnych spadła z 0,33 do 0,07/miesiąc w ciągu 3 miesięcznego okresu obserwacji.

Infekcyjne zaostrzenia płucne wymagające hospitalizacji. Częstość infekcyjnych zaostrzeń płucnych wymagających hospitalizacji w badaniu *O'Shea 2020* 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.

Nieplanowane hospitalizacje. W badaniu *Martin 2022* w okresie 12 miesięcy poprzedzających terapię ELX/TEZ/IVA+IVA odsetek chorych wymagających niezaplanowanych hospitalizacji wyniósł 90,5% (57/63). Po rozpoczęciu tego leczenia uległ on znamiennej (p < 0,0001) redukcji do 31,8% (20/63). Średnia liczba dni takich hospitalizacji wyniosła 28,7 (SD: 20,4), a po rozpoczęciu leczenia 2,5 (SD: 5,0) – była to redukcja o 91%, która była znamienna statystycznie (p < 0,0001).

Wizyty medyczne i stosowanie antybiotyków związanych z zakażeniami. W próbie *Miller 2022* podano, że po 15-tygodniowym okresie stosowania ELX/TEZ/IVA+IVA odnotowano średnio o 3,51 (95% CI: -4,55, -2,47) mniej wizyt lekarskich w różnych lokalizacjach, o 2,5 (95% CI: -3,31; -1,78) mniej dni z wizytą u lekarza, o 0,16 (95% CI: -0,22; -0,10) mniej przyjęć do szpitala, o 0,62 (95% CI: -0,93; -0,31) mniej dni z wizytą związaną z zakażeniem, o 0,62 (95% CI: -0,81; -0,43) mniej dni w z wizytami

ambulatoryjnymi z przepisaniem antybiotyku, o 0,78 (95% CI: -1,03; -0,54) mniej przepisanych różnych antybiotyków, a także o 16,08 (95% CI: -22,5; -9,66) mniej dni, w których pacjenci dostawali antybiotyki.

Ocena zmian zatokowych w obrazie TK i endoskopii. W próbie *Beswick 2022* zaobserwowano istotnie korzystne zmiany po 6 miesiącach terapii ELX/TEZ/IVA+IVA zarówno pod względem zająć zatok, jak i całkowitej punktacji Lunda-Mackaya (w obu przypadkach $p < 0,001$). Z kolei w próbie *Stapleton 2022* wskazano, że mediana całkowitego wyniku Lunda-Mackaya uległa znaczniejszej redukcji z 16 do 12 ($p = 0,0001$). Ponadto w ostatnim badaniu, na podstawie badania endoskopowego, wykazano istotną ($p = 0,0002$) redukcję całkowitego wyniku Lunda-Kennedy'ego z mediany 6,0 (IQR: 3; 8,5) do 2 (IQR: 1; 3,5).

Współczynnik BMI. Średnie zwiększenie wartości BMI oscylowało w analizowanych badaniach w zakresie od 0,4 kg/m² do 2,6 kg/m² i w większości analizowanych prób były to zmiany znaczniejsze statystycznie, a we wszystkich istotne klinicznie. W badaniu *PROMISE* istotnie klinicznie zwiększenie BMI obserwowano tak w przypadku pacjentów stosujących wcześniej modulatory CFTR, jak i w przypadku chorych bez takiej terapii.

Współczynnik BMI (z-score). W przypadku oceny zmiany wskaźnika BMI wyrażonego jako z-score dla populacji pediatrycznej próby *PROMISE* odnotowano jego istotny wzrost o 0,30 dla wszystkich chorych włączonych do badania. Podobny znaczniejszy wzrost stwierdzono też w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej podwójną terapią modulatorami CFTR, jak i podgrupie chorych bez wcześniejszej terapii modulatorami CFTR (odpowiednio o 0,20 i o 0,37).

Istotnych zmian nie stwierdzono u pacjentów, którzy w okresie 90 dni przed pomiarami wyjściowymi otrzymywali IVA. Brak istotnych zmian w takiej ocenie odnotowano też w próbie *Korten 2022*.

Ponadto w badaniu *Stapleton 2022* podano także informacje o zmianie percentyla BMI dla populacji pediatrycznej tej próby (18 pacjentów w wieku od 12 do 19 lat). Wartość ta uległa zwiększeniu z 53 (IQR: 47; 69) do 58 i zmiana ta była znamienna ($p = 0,047$).

Masa ciała. W populacji ogólnej prób wykazano, że średnia zmiana masy ciała mieściła się w zakresie 2,7-7,4 kg, w przypadku większości prób były to zmiany istotne statystycznie. W badaniu *Burgel 2021* podano dodatkowo, że zarówno wśród chorych, którzy byli wcześniej leczeni modulatorami CFTR, jak i pacjentami, którzy takiej terapii nie otrzymali, zwiększenie masy ciała było znamienne i wynosiło odpowiednio średnio 3,4 i 4,5 kg. Z kolei zmiany w masie ciała wyrażonej jako z-score w badaniu *Korten 2022* nie wykazały istotnych różnic między wartością początkową, a końcową.

Stężenie jonów chlorkowych w pocie. Zakres zmniejszenia stężenia jonów chlorkowych w pocie wyniósł od -41,70 do -55 mmol/l w populacjach ogólnych analizowanych prób. W większości badań obserwowane zmiany były istotne statystycznie. Zmiany te były znamienne także dla podgrup z badania *PROMISE*, które otrzymały lub nie wcześniej terapii modulatorami CFTR.

Test SIT. W badaniu *Bacon 2022* po terapii ELX/TEZ/IVA+IVA nie odnotowano istotnej różnicy w punktacji SIT ($p = 0,815$). Z kolei w próbie *Beswick 2022* wykazano znamienne poprawę

punktacji testu SIT z 31,3 na 29,2 punktu, $p = 0,009$.

Kwestionariusz Zaburzeń Węchu. W próbie *Beswick 2022* wykazano znamienne poprawę punktacji Kwestionariusza Zaburzeń Węchu z 6,1 na 3,7 punktu, $p = 0,008$.

Zatkanie (opacification) szczeliny węchowej (olfactory cleft). W badaniu *Beswick 2022* nie stwierdzono istotnych różnic w tym punkcie końcowym po zastosowaniu ELX/TEZ/IVA+IVA.

Wpływ na kwalifikację do przeszczepienia płuc.

W próbie *Birmingham 2021* przed rozpoczęciem terapii ELX/TEZ/IVA+IVA wszyscy pacjenci spełniali kryteria do wczesnego omówienia przeszczepienia lub mieli już skierowanie na jego wykonanie w ośrodku transplantacyjnym. Jednak poprawa funkcji płuc odnotowana po rozpoczęciu wspomnianego leczenia spowodowała zmianę kategoryzacji 7 pacjentów w taki sposób, że znaleźli się oni w grupie pacjentów bez wskazań do przeszczepienia (zmiana ta była znamienne, $p = 0,006$). Co więcej po rozpoczęciu leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA o 19 pacjentów mniej spełniało kryteria do skierowania na przeszczepienia zgodnie z wytycznymi CFF z 2019 r. (była to zmiana istotna statystycznie, $p = 0,0001$).

Z kolei w badaniu *Djavid 2021* podano, że 4 chorych było na liście transplantacyjnej lub rozpoczęło procedurę przeszczepienia na początku badania, a 5 pacjentów wymagało dodatkowego wsparcia tlenowego. Po zastosowaniu ELX/TEZ/IVA+IVA u jednej pacjenta wykonano przeszczepienie po 4 miesiącach trwania badania, jeden został usunięty ze wspomnianej listy, a u dwóch przeszczepienie zostało odroczone z uwagi na poprawę kliniczną. U wszystkich 5 pacjentów wymagających dodatkowego wsparcia

tlenowego odnotowano zmniejszenie zapotrzebowania na nie.

Natomiast w próbie *Burgel 2021* podano, że w momencie rozpoczęcia terapii ELX/TEZ/IVA+IVA 16 pacjentów (6,5%) znajdowało się na liście oczekujących na przeszczepienie z medianą okresu oczekiwania wynoszącą 128 (IQR: 14; 266) dni, a kolejnych 37 pacjentów (15,1%) było rozważanych jako kandydaci do włączenia do procedury transplantacyjnej w ciągu kolejnych 3 miesięcy. W momencie zakończenia obserwacji badania, tylko 2 pacjentów otrzymało przeszczepienie. 11 (73%) pacjentów z 15, którzy byli na liście oczekującej została z niej usunięta, a 36 (97%) z 37 pacjentów, którzy byli rozważani jako kandydaci do przeszczepienia na początku badania, nie spełniało dłużej kryteriów klinicznej ciężkości choroby wymaganych do przeszczepienia płuc.

W badaniu *Martin 2022* wykazano, że przed jego rozpoczęciem na liście transplantacyjnej znajdowało się 25,4% pacjentów, a 74,6% chorych było rozważanych jako kandydaci do umieszczenia na niej. Po roku od wdrożenia terapii ELX/TEZ/IVA+IVA już tylko 4% chorych znajdowało się na liście transplantacyjnej, podczas gdy 96,0% pacjentów nie spełniało już kryteriów kwalifikacji do przeszczepienia płuc.

Ocena użyteczności zdrowotnej. W próbie *Beswick 2022* odnotowano znamienne wzrost użyteczności zdrowotnej po 6 miesiącach terapii ELX/TEZ/IVA+IVA, ze średniej wartości 0,80 na 0,87, $p = 0,006$. Obserwowano zmianę była również istotna klinicznie.

Ocena produktywności i codziennej aktywności.

W badaniu *Beswick 2022* po 6-miesięcznej terapii ELX/TEZ/IVA+IVA stwierdzono istotną poprawę w obrębie oceny prezenteizmu,

pogorszenia aktywności oraz ogólnej utraty produktywności ($p \leq 0,049$) – nie odnotowano natomiast znamienych różnic w ocenie absenteizmu.

Stosowanie leków współtowarzyszących. W badaniu *Beswick 2022* wykazano, że dla wszystkich terapii współtowarzyszących odsetki chorych jest stosujących pozostały na podobnym poziomie. Z kolei w próbie *Burgel 2021* wykazano, że po 3 miesiącach leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA odsetki chorych je stosujących uległy znamiennej redukcji, odpowiednio z 43,4% do 23,4% ($p < 0,0001$), z 28,1% do 19,8% ($p < 0,001$) i z 18,2% do 10,1% ($p < 0,0001$). Podobne dane odnaleziono również w próbie *Martin 2022*, gdzie odsetki chorych wymagających długookresowej terapii tlenowej, nieinwazyjnej wentylacji oraz żywienia dojelitowego po roku leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA zmniejszyły się odpowiednio z 73,0% do 30,0% ($p < 0,0001$), z 52,4% do 20,0% ($p < 0,0001$) i z 23,1% do 4,8%.

W próbie *Martin 2022* podano też, że w okresie 12 miesięcy poprzedzających terapię ELX/TEZ/IVA+IVA odsetek chorych stosujących dożylnie antybiotyki wyniósł 93,7% (59/63). Po rozpoczęciu tego leczenia uległ on znamiennej ($p < 0,0001$) redukcji do 36,5% (23/63). Średnia liczba tych leków/pacjenta/rok wyniosła 73,3 (SD: 62,1), a po rozpoczęciu leczenia 11,1 (SD: 24,4) – była to redukcja o 86%, która była znamienna statystycznie ($p < 0,0001$).

Z kolei w badaniu *PROMISE* odnotowano istotne redukcje względem wartości wyjściowych po 6 miesiącach leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA w odsetku chorych stosujących: wziewne antybiotyki (z 51% [248/486]) na 33,8% [145/429], $p < 0,005$) azytromycynę (z 49,0% [238/486] na 44,5% [191/429], $p = 0,01$), sól hipertoniczną (z 75,7% [368/486] na 68,3% [293/429], $p < 0,005$)

oraz dornazę alfa (z 87,2% [424/486] na 81,6% [350/429], $p < 0,005$). Natomiast w badaniu *Gaillard-Lefort 2022* podano, że po 3 miesiącach analizowanej terapii liczba dni bez stosowania dożylnych antybiotyków wzrosła znamienne ze średnio 68,2 (SD: 118,6) do 150 (SD: 138,8), $p < 0,001$.

Natomiast w próbie *Sosinski 2021* nie stwierdzono istotnych różnic pod względem stosowanych antybiotyków – zarówno wziewnych ($p = 0,10$), jak i doustnych/dożylnych ($p = 0,0857$), a także jakichkolwiek ($p = 0,549$).

Ocena skuteczności w czasie ciąży. W badaniu *O'Connor 2021* wykazano zmianę mediany ppFEV1 z 61% (zakres: 27-98) na 67% (zakres: 34-104) – mediana zmiany wyniosła 6 (zakres: 0-43) [p.p.] w medianie okresu obserwacji wynoszącej 4 miesiące po rozpoczęciu terapii ELX/TEZ/IVA+IVA. Nie zaobserwowano zaostrzeń wymagających hospitalizacji. Zmiana mediany BMI z 21 kg/m² (zakres: 16,9-29,47) na 22 kg/m² (zakres: 19,5-29,66).

Natomiast w próbie *Taylor-Cousar 2021* w czasie ciąży 5 kobiet było hospitalizowanych z powodu zaostrzeń chorób płuc, a 4 otrzymało dożylnie antybiotyki. Trzynaście kobiet wymagało podania doustnych antybiotyków z powodu zaostrzeń płucnych. Żadne zaostrzenie nie zostało uznane za związane z ELX/TEZ/IVA+IVA. U 5 kobiet, które przerwały wspomnianą terapię z uwagi na obawy o jej wpływ na płód, obserwowano pogorszenie (zmniejszenie spirometrii i/lub zaostrzone objawy), w tym jedna doświadczyła ciężkiego zaostrzenia płucnego z masywnym krwiopluciem i spadku ppFEV1 z 73% do 47%. Dwie kobiety, które nie stosowały ELX/TEZ/IVA+IVA na początku ciąży, rozpoczęły tę terapię w 3 trymestrze z powodu zaostrzenia choroby płuc/zatok.

Bezpieczeństwo

Informacje na temat profilu bezpieczeństwa ELX/TEZ/IVA+IVA odnaleziono jedynie w 7 próbach (*Birmingham 2021*, *Burgel 2021*, *Djavid 2021*, *Keyte 2022*, *Martin 2022*, *O'Shea 2020* i *Stylemans 2022*). W badaniach tych podkreślono, że analizowane leczenie było dobrze tolerowane i w większości przypadków nie stwierdzono przerwania ani zakończenia leczenia z powodu pojawiających się AEs. Tylko w 2 próbach (*Keyte 2022* i *Stylemans 2022*) odnotowano odpowiednio wysypkę, zapalenie płuc i zakażenie oraz polekowe uszkodzenie wątroby, potwierdzone biopsją, które skutkowały odpowiednio zakończeniem i przerwaniem terapii. Natomiast w próbie *Birmingham 2021* u 1 chorego zaobserwowano ciężkie AEs (zapalenie trzustki i zespół dystalnej niedrożności jelit), które wymagały hospitalizacji. Z kolei w próbie *O'Shea 2020* czasowo przerwano leczenie z powodu ostrego uszkodzenia nerek, które jednak nie było związane z ELX/TEZ/IVA+IVA. Najczęstszym AE, które uznawano za potencjalnie związane z terapią ELX/TEZ/IVA+IVA była wysypka. Ogólnie obserwowane zdarzenia niepożądane były łagodne.

Ocena bezpieczeństwa w czasie ciąży

Informacje takie zaprezentowano w badaniach *Taylor-Cousar 2021* i *O'Connor 2021*. W pierwszej z nich podano, że zgłoszono 28 komplikacji ciąży u 21 kobiet, które uznano za niezwiązane ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA. Wśród zdarzeń, które stwierdzono u więcej niż 1 kobiety były: cukrzyca ciążowa (n = 2), stan przedrzucawkowy (n = 2), przedwczesny poród (n = 2) oraz konieczność wykonania cesarskiego cięcia z przyczyn matczynych (n = 4) np. stan przedrzucawkowy, nieudane wywołanie porodu

czy zapalenie błon płodowych. Jeden epizod zapalenia pęcherzyka żółciowego wymagający cholecystektomii oceniono jako związany ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA, a epizod stanu przedrzucawkowego u matki z wartością ppFEV1 po ELX/TEZ/IVA+IVA wynoszącą 29% i otrzymującej 5 leków z powodu *M. abscessus* w momencie poczęcia został oceniony jako możliwie związane z leczeniem ELX/TEZ/IVA+IVA.

Wśród 2 kobiet, które rozpoczęły leczenie ELX/TEZ/IVA+IVA w momencie laktacji (bez ekspozycji okołociążowej), u 1 wystąpiła cukrzyca ciążowa i nadciśnienie ciążowe. Ponadto zgłoszono 5 powikłań poporodowych u matek stosujących ELX/TEZ/IVA+IVA – wszystkie oceniono jako niezwiązane z używaniem tej terapii.

29 ciąż, podczas których matki stosowały ELX/TEZ/IVA+IVA w trakcie całego lub części okresu ich trwania, zakończyły się żywymi porodami. 7 ciąż (bez komplikacji) były 2 lub 3 trymestrze w momencie tworzenia publikacji. Łącznie zgłoszono 4 poronienia w pierwszym trymestrze u kobiet leczonych ELX/TEZ/IVA+IVA (8,9% wszystkich ciąż), z których 1 została uznana za niewiadomego związku ze wspomnianą terapią. Pięć niemowląt narażonych na ekspozycję na ELX/TEZ/IVA+IVA urodziło się przedwcześnie (przed 37 tygodniem ciąży) – żaden z tych przypadków nie został uznany za związany z prowadzoną terapią. Także żadne powikłanie odnotowano u niemowląt nie zostało uznane za związane ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA przez matkę. Nie stwierdzono żadnych powikłań u dzieci podczas karmienia piersią.

W próbie *O'Connor 2021* podano tylko, że odnotowano 1 poronienie, która mogło lub nie było związane ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA.

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 terapię modulatorami CFTR ukierunkowanymi na przyczynę choroby, tj. zaburzenie czynności białka CFTR. 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*), po uprzednim nadaniu terapii statusu „terapii przełomowej” (*Breakthrough Therapy*) i statusu leku sierocego. Status leku sierocego został wnioskowanej terapii także nadany, a po rejestracji – podtrzymany, w Unii Europejskiej.

W 2020 roku terapia skojarzona Kaftrio (iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor) + Kalydeco (iwakaftor) została zarejestrowana w UE w grupie chorych homozygotycznych pod względem mutacji F508del (F/F) oraz heterozygotycznych pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji (F/MF) w wieku ≥ 12 lat, a od 1 marca 2022 r. refundowana w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”. W międzyczasie Komisja Europejska decyzją z dnia 26 kwietnia 2021 r. rozszerzyła wskazania rejestracyjne o pacjentów w wieku ≥ 12 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del, niezależnie od drugiego allelu, w oparciu o wyniki badania VX18-445-104 – 8-tygodniowego, podwójnie zaślepionego badania RCT u pacjentów z mukowiscydozą ≥ 12 lat będących heterozygotami z obecnością mutacji F508del i mutacji bramkującej lub funkcji rezydualnej (genotypy F/G i F/RF). Uznano, że efekt trójlekowej modulacji F508del-CFTR jest na tyle duży, że wystarcza obecność tylko pojedynczej mutacji F508del, by osiągnąć oczekiwaną korzyść kliniczną. Następnie w dniu 7 stycznia 2022 r. Komisja wydała decyzję o objęciu rejestracją leczenia także u dzieci w wieku 6-11 lat na podstawie badania VX18-

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

445-106. Wnioskowany program lekowy zakłada finansowanie Kaftrio w pełnej populacji rejestracyjnej, poprzez obniżenie granicy wiekowej, celem przyspieszenia dostępności do leczenia przyczynowego przed wystąpieniem powikłań, oraz ogólnie umożliwienie dostępności do najskuteczniejszego trójskładnikowego leczenia przyczynowego wszystkim pacjentom z mukowiscydozą, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del. W Polsce sytuacja pacjentów z mukowiscydozą nie jest jednakowa. Najłatwiejszy dostęp do leczenia przyczynowego mają obecnie pacjenci z genotypem F/MF w wieku 6-11 lat oraz chorzy heterozygotyczni F508del-dowolna mutacja jeszcze niesklasyfikowana w obrębie klas mutacji, dla których nierefundowana pozostaje terapia skojarzona Kaftrio + Kalydeco – jedyna zarejestrowana w tych populacjach chorych. W pozostałych grupach pacjentów wyróżnionych z uwagi na genotyp finansowane są modulatory CFTR, jednak również w tych populacjach możliwe do zastosowania jest skojarzenie Kaftrio + Kalydeco.

Dostępne dowody naukowe wysokiej jakości, w tym metaanalizy badań RCT i porównania pośrednie, wskazują na wysoką skuteczność terapii Kaftrio + Kalydeco (prowadzonej jednocześnie ze standardowym leczeniem objawowym) w porównaniu do standardowego leczenia objawowego oraz dwulekowego skojarzenia modulatorów CFTR, przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa, w populacji pacjentów w wieku 6 lat lub starszych, z co najmniej jedną mutacją F508del genu *CFTR*, w tym także w nowych populacjach refundacyjnych. Pomimo różnorodności analiz, biorąc pod uwagę grupy wiekowe, genotypy i komparatory, wyniki są spójne, wzajemnie się uzupełniają i potwierdzają, że efekt trójlekowej modulacji F508del-CFTR jest na tyle duży, że wystarcza obecność

tylko pojedynczej mutacji F508del by osiągnąć oczekiwaną korzyść kliniczną. Wykazano całkowitą 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 przeszczepienie tego narządu.

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.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

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. Biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe potwierdzające efektywność kliniczną terapii skojarzonej Kaftrio + Kalydeco, w tym również w nowych populacjach refundacyjnych, należy umożliwić polskim pacjentom dostęp do najskuteczniejszego leczenia w obrębie całej populacji rejestracyjnej.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Kaftrio (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor) w schemacie leczenia skojarzonego z Kalydeco (iwakaftor), w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR). Wniosek jest związany z rozszerzeniem wskazań rejestracyjnych w stosunku do obowiązujących wskazań refundacyjnych o niższą grupę wiekową oraz, ze względu na wysoką korzyść kliniczną trójlekowej modulacji F508del-CFTR, umożliwienie zastosowania tego leczenia u wszystkich pacjentów z obecnością tej mutacji, niezależnie od rodzaju mutacji na drugim allelu prowadzących do rozwoju mukowiscydozy.

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 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 (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3 (*Higgins 2022*).

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 ([REDACTED]) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza ([REDACTED]) 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 24 maja 2022 r.):

- European Cystic Fibrosis Conference – z lat 2015-2021;
- North American Cystic Fibrosis Conference – z lat 2015-2021;
- American Thoracic Society International Conference – z lat 2015-2022;
- European Respiratory Society International Congress – z lat 2015-2021;
- Australasian Cystic Fibrosis Conference 2019, 2021;
- Italian Congress of Cystic Fibrosis and National Congress of Cystic Fibrosis Italian Society – z lat 2017-2019.

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. Deskryptory 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.

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 strategię 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	"elexacaftor, ivacaftor, tezacaftor drug combination" [nm]
5	#1 OR #4
6	„cystic fibrosis”[all] OR „cystic fibrosis”[mh]
7	#5 AND #6
8	"tezacaftor, ivacaftor drug combination" [nm]
9	"lumacaftor, ivacaftor drug combination" [nm]
10	#2 OR #3 OR #8 OR #9
11	#10 AND #6
12	randomized controlled trial[pt]
13	random allocation[mh]
14	random*[tiab]

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Nr	Kwerendy
15	controlled[tiab]
16	#12 OR #13 OR #14 OR #15
17	#11 AND #16
18	#7 OR #17

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	'elexacaftor plus ivacaftor plus tezacaftor'/exp AND [embase]/lim
5	#1 OR #4
6	('cystic fibrosis'/exp OR 'cystic fibrosis') AND [embase]/lim
7	#5 AND #6
8	'ivacaftor plus tezacaftor'/exp AND [embase]/lim
9	'ivacaftor plus lumacaftor'/exp AND [embase]/lim
10	#2 OR #3 OR #8 OR #9
11	#6 AND #10
12	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
13	random*:ab,ti AND [embase]/lim
14	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
15	randomization:de AND [embase]/lim
16	#12 OR #13 OR #14 OR #15
17	#11 AND #16
18	#7 OR #17

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

Nr	Kwerendy
1	elexacaftor
2	tezacaftor
3	ivacaftor
4	"cystic fibrosis" OR [mh "cystic fibrosis"]

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Nr	Kwerendy
5	#1 AND #4
6	#2 OR #3
7	#6 AND #4
8	#5 OR #7

Wyszukiwanie przeprowadzono do 23 maja 2022 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 2022*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)</p>	<p>Chorzy na mukowiscydozę w wieku co najmniej 6 lat, z co najmniej jedną mutacją F508del genu <i>CFTR</i> (F/x) (pełna populacja rejestracyjna i nowa łączna refundacyjna). W obrębie tej populacji można wyróżnić nową populację refundacyjną obejmującą pacjentów, którzy są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> (F/F) w wieku 6-11 lat lub • heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu <i>CFTR</i> (F/MF) w wieku 6-11 lat lub • heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją funkcji rezydualnej genu <i>CFTR</i> (F/RF) w wieku ≥6 lat lub • heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją bramkowania genu <i>CFTR</i> (F/G) w wieku ≥6 lat lub • heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją genu <i>CFTR</i> nieskasyfikowaną jako MF, RF lub G, w wieku ≥6 lat <p>wyróżnianie nowej populacji refundacyjnej ze względu na genotyp i wiek powinno mieć charakter dodatkowy, jak również służyć możliwości porównania z różnymi komparatorami, natomiast pełna ocena efektywności leku Kaftrio powinna dotyczyć łącznej populacji rejestracyjnej</p>	<p>dzieci w wieku < 6 lat</p>

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<p>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)</p>	<p>Inne terapie – dopuszczono leczenie skojarzone eleksakaftorem, tezakaftorem iwakaftorem podawanymi w oddzielnych tabletkach, pod warunkiem zgodności dawkowania oraz częstości podawania poszczególnych leków</p>
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Populacja F/F 6-11 lat oraz F/RF ≥ 6 lat: Terapia skojarzona tezakaftor/iwakaftor w schemacie podawania i dawkach zalecanych w charakterystykach produktów leczniczych Symkevi i Kalydeco [TEZ/IVA] + SoC; • Populacja F/G ≥ 6 lat: Monoterapia iwakaftor w schemacie podawania i dawkach zalecanych w charakterystyce produktu leczniczego Kalydeco [IVA + SoC] • Populacja F/MF 6-11 lat oraz F/inna ≥ 6 lat: Leczenie standardowe (objawowe) SoC. <p>W każdej sytuacji dopuszczone jest dodanie placebo jako komparatora, celem zaślepienia ocenianej interwencji.</p> <p>W przypadku populacji, gdzie obecna jest refundacja modulatorów CFTR (TEZ/IVA, IVA), SoC nie został wskazany jako komparator podstawowy, ale uwzględniono go jako komparator dodatkowy celem poszerzenia oceny efektywności klinicznej.</p> <p>Takie podejście w populacji obecnie objętej refundacją ELX/TEZ/IVA przyjęto również dla SoC (F/F ≥ 12 lat oraz F/MF ≥ 12 lat) oraz dla TEZ/IVA (F/F ≥ 12 lat). Należy mieć bowiem na uwadze charakter ocenianej jednostki chorobowej (choroba rzadka), leczenie prowadzone dożywotnio oraz zróżnicowanie oceny (różne genotypy, różne komparatory, różne grupy wiekowe) i możliwość wykonania analizy ekonomicznej w horyzoncie dożywotnim, co prowadzi do konieczności oceny wszystkich dostępnych dowodów klinicznych w obrębie populacji rejestracyjnej i wyróżnieniem wyników w nowej populacji refundacyjnej.</p>	<p>Inne terapie, nie określone jako standardowe leczenie</p> <p>Dawkowanie modulatorów CFTR niezgodne z zarejestrowanym</p>
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) 	<p>Parametry farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne</p>

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> 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 <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 włączonych prób RCT oraz badań rejestrowanych poszukiwano dodatkowo w dokumentach publikowanych przez EMA; uwzględniono również nieopublikowane badania oraz skorygowane porównania pośrednie lub analizy w podgrupach dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny</p> <p><u>W ramach własnego porównania pośredniego zaplanowano włączenie jedynie badań 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 próby RCT oraz badania rejestrowane w Kastrio; badania bez randomizacji ≤ 10 chorych</p>

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 ocenianej terapii trójlekowej, 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).

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 ocenianą interwencję w populacji chorych z mukowiscydozą. 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 (Ł.K., K.W.) 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 (■■■■■■■■■■), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (■■■■■■■■■■) 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*, wersja 6.3 (*Sterne 2019, Higgins 2022*). 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 2022*). 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 2022)*.

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 wykonanego 23 maja 2022 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 1548 trafień: 263 w Pubmed, 870 w Embase oraz 415 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 426 duplikatów. W przeprowadzonym wyszukiwaniu zidentyfikowano 217 opracowań wtórnych, których tytuły i streszczenia były następnie analizowane w celu identyfikacji przeglądów systematycznych, w których przedstawiono informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania skojarzenia ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC u chorych z mukowiscydozą, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR. W wyniku tej analizy wyselekcjonowano 30 rekordów, które następnie analizowano w postaci pełnotekstowej. Na podstawie oceny pełnych tekstów publikacji do niniejszego raportu włączono 12 przeglądów systematycznych: *Bailey 2021*, *Dagenais 2020*, *Gramegna 2020*, *Guerra 2020*, *Johnson 2020*, *Krajewska 2022*, *McElvaney 2018*, *Meoli 2021*, *Southern 2020*, *Tice 2021*, *Wang 2022* i *Zaher 2021*. 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 u chorych z mukowiscydozą oparto na wynikach badań z randomizacją *Middleton 2019*, *Heijerman 2019* i *Keating 2018* w populacji F/MF lub F/F, zidentyfikowanych i uwzględnionych w niniejszej analizie.

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

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

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 5	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 13	Pyt. 14	Ocena końcowa
<i>Bailey 2021</i>	-	-	+	-	+	+	+	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Dagenais 2020</i>	+/-	+	+	-	-	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Gramegna 2020</i>	-	-	+	-	-	-	-	Krytycznie niska wiarygodność

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 5	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 13	Pyt. 14	Ocena końcowa
<i>Guerra 2020</i>	-	+	-	-	-	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Johnson 2020</i>	-	-	-	-	-	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Krajewska 2022</i>	-	+	-	-	-	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>McElvaney 2018</i>	-	-	-	-	-	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Meoli 2021</i>	-	-	-	-	-	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Zaher 2021</i>	-	-	-	-	-	-	-	Krytycznie niska wiarygodność

Tabela 6. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
<i>Southern 2020</i>	+/-	+	+	+	+	+	+	Umiarkowana wiarygodność
<i>Tice 2021</i>	+	+	-	-	+	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Wang 2022</i>	+	+/-	-	+	+	+	-	Krytycznie niska 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 trzech odnalezionych przeglądach systematycznych (*Gramegna 2020*, *Guerra 2020* i *Meoli 2021*) przedstawiono szeroko informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania modulatorów CFTR u chorych z mukowiscydozą. Z kolei w opracowaniu *Bailey 2021* 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. Opracowania *Johnson 2020* oraz *Krajewska 2022* dotyczyły leczenia, w tym przy użyciu modulatorów CFTR, przewlekłego zapalenia jamy nosowej i zatok przynosowych związanego z mukowiscydozą. W publikacji *McElvaney 2018* przedstawiono informacje na temat nowych terapii możliwych do zastosowania u osób z mukowiscydozą. Natomiast przegląd *Zaher 2021* ogólnie podsumowywał dane

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii preparatem Trikafta. 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 2021* 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 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). Fakt, że do terapii ELX/TEZ/IVA kwalifikuje się około 90% pacjentów z mukowiscydozą i cechuje się ona największą poprawą wartości FEV1 spośród modulatorów CFTR był wnioskiem płynącym z opracowania *Johnson 2020*. W publikacji *Krajewska 2022* zauważono, że opisywana grupa leków poprzez oddziaływanie na patofizjologię przewlekłego zapalenia jamy nosowej i zatok obocznych nosa ma potencjał, aby zredukować objawy z tego obszaru. Autorzy pracy *McElvaney 2018* zaznaczyli, że dane

dotyczące skojarzenia eleksakaftoru z tezakafteorem i iwakaftorem wskazują na bezpieczeństwo i dobrą tolerancję tego połączenia leków. W konkluzjach przeglądu systematycznego *Zaher 2021* można znaleźć przywidywanie znaczącego pozytywnego wpływu stosowania preparatu Trikafta na obciążenie systemów ochrony zdrowia poprzez zmniejszenie chorobowości wśród osób z mukowiscydozą. Wnioski płynące z opracowania *Meoli 2021* wskazują na znaczący wpływ modulatorów CFTR na przebieg kliniczny mukowiscydozy, zwłaszcza w przypadku wczesnego rozpoczęcia terapii. Dodatkowo zaznaczono, że w kontekście skojarzenia ELX/TEZ/IVA uzasadnione jest użycie określenia wysoce efektywnej terapii modulującej (ang. *highly effective modulator treatment*).

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 wnioskowania, 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.

W ramach przeglądu systematycznego *Wang 2022* poszukiwano danych z badań RCT na temat skuteczności i bezpieczeństwa terapii trójlekowej u chorych z mukowiscydozą. O ile pięć spośród sześciu zidentyfikowanych prób dotyczyło skojarzenia ELX/TEZ/IVA, to ostatnie włączone badanie oceniało inną interwencję – VX-659/TEZ/IVA. W związku z tym w niniejszym raporcie nie przedstawiono wyników metaanalizy uwzględnionych w opisywanym opracowaniu ze względu na połączenie danych dotyczących różnych leków. Ogółem stwierdzono, że terapia trójlekowa charakteryzuje się wysoce istotną skutecznością i bezpieczeństwem w leczeniu mukowiscydozy u chorych o genotypach F/F, F/MF, F/RF i F/G, natomiast

konieczne jest przeprowadzenie kolejnych badań RCT, aby rozszerzyć wskazania do jej stosowania w młodszej populacji pacjentów i leczyć chorych przed pełnym rozwinięciem się choroby.

W publikacji *Tice 2021* przedstawiono streszczenie wyników raportu HTA dotyczącego klinicznych i ekonomicznych skutków leczenia osób z mukowiscydozą przy użyciu modulatorów CFTR. Przeprowadzony przegląd systematyczny był aktualizacją wcześniejszego opracowania na ten temat, jednak obecnie skupiał się on szczególnie na terapii trójlekowej ELX/TEZ/IVA. W raporcie uwzględniono wyniki porównania pośredniego w ramach metaanalizy sieciowej, na podstawie której autorzy stwierdzili, że korzyści leczenia skojarzeniem eleksakaftor, tezakaftor i iwakaftor są znacząco lepsze niż w przypadku pozostałych leków tej grupy. Przedstawiono także przewidywania co do tego, że z powodu szerokich kryteriów kwalifikacji do tej terapii, w przyszłości większość pacjentów będzie leczona przy użyciu właśnie tego połączenia. Należy zaznaczyć, że wiarygodność przeprowadzonego przeglądu uznano za krytycznie niską, co było głównie konsekwencją uzyskania negatywnych ocen w ramach domen narzędzia AMSTAR 2 związanych z oceną ryzyka występowania błędów systematycznego we włączonych badaniach pierwotnych i interpretacją jego wpływu na wyniki opracowania.

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

Tabela 7. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie stosowania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w populacji chorych z mukowiscydozą z co najmniej jedną mutacją F508del.

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Bailey 2021</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>:</p> <p>Przeszukane bazy danych: Medline (Ovid), Embase i CINAHL (EBSCO) (zakres wyszukiwania: styczeń 2002 r.-4 maja 2018 r.).</p> <p>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.</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>:</p> <p>Przeszukane bazy danych: MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Web of Science Core Collection. Zakres czasowy wyszukiwania: od 2012 roku do 1 sierpnia 2020 roku.</p> <p>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 cholecysektomii. Tylko jeden pacjent w serii nie otrzymywał wcześniej modulatorów CFTR, natomiast 5 chorych cierpiało dodatkowo na przewlekłe zapalenie pęcherzyka żółciowego i kamicę pęcherzyka żółciowego. U pacjentów</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</p>

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del 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> modulator 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>otrzymujących cholecystektomię, 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> <p>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</p> <p>W badaniu kohortowym, u 4/11 (36%) chorych odnotowano wzrost transaminaz po podaniu ELX/TEZ/IVA, ale dodatkowa interwencja nie była konieczna.</p> <p>W 1 przypadku 19-letniej pacjentki odnotowano pogorszenie</p>	<p>związanych ze zdrowiem psychicznym odnotowano w przypadku 4 terapii operacyjnych na modulatorach CFTR; nie były wcześniej obserwowane w ramach badań klinicznych</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Istnieje konieczność zbierania danych i prowadzenia szerszej zakrojonych badań nad bezpieczeństwem modulatorów CFTR w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<p>współistniejącej depresji oraz paraliżu 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 paraliżu sennego</p>	
<p>Gramegna 2020 Celem opracowania był przegląd skuteczności i bezpieczeństwa stosowania modulatorów CFTR u chorych z mukowiscydozą. <u>konflikt interesów</u>: podano informacje o konflikcie interesów <u>źródło finansowania</u>: opracowanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych</p>	<p>▪ <u>Przegląd systematyczny</u>: Przeszukane bazy danych: PubMed, EM-BASE, Cochrane Central Register for Controlled Trials i Cochrane Database of Systematic Reviews (zakres wyszukiwania: 1 stycznia 2005 r.-31 stycznia 2020 r.). Dodatkowo przeszukano także referencje odnalezionych publikacji. 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><u>Badanie <i>Middleton 2019</i> (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, N = 200 vs N = 203)</u>: 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) Bezwzględna zmiana punktacji domeny oddechowej CFQ-R w 4 tyg.: MD = 20,1 pkt. (95% CI: 16,9; 23,2)</p>	<p>Podkreślono, że w ramach oceny różnych modulatorów CFTR największe korzyści uzyskują chorzy z mukowiscydozą, homozygotyczni i heterozygotyczni pod względem mutacji F508del, leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (szczególnie w analizie czynności płuc, oceny zaostżeń płucnych, jak i poprawy objawów). Ogólnie modulatory CFTR charakteryzują się dobrym profilem bezpieczeństwa.</p>

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del 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) 		<p>Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie w 24 tyg.: MD = -41,8 mmol/l (95% CI: -44,4; -39,3)</p> <p>Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie w 4 tyg.: MD = -41,2 mmol/l (95% CI: -44,0; -38,5)</p> <p>Bezwzględna zmiana ppFEV1 w 24 tyg.: MD = 14,3 p.p. (95% CI: 12,7; 15,8)</p> <p>Bezwzględna zmiana BMI: 1,04 kg/m² (95% CI: 0,85; 1,23)</p> <p>Iloraz częstości wystąpienia zaostrzeń płucnych: 0,37 (95% CI: 0,25; 0,55)</p> <p>Dwóch chorych zakończyło terapię badanym lekiem z powodu wysypki i nadciśnienia wrotnego</p> <p><u>Badanie Heijerman 2019 (4 tyg., ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, N = 55)</u>:</p> <p>Bezwzględna zmiana ppFEV1: 10,4 p.p. (95% CI: 8,6; 12,2)</p> <p>Bezwzględna zmiana punktacji domeny oddechowej CFQ-R: 16,0 pkt. (95% CI: 12,1; 19,9)</p> <p>Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie: -43,4 mmol/l (95% CI: -46,9; -40,0)</p>	

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<p>Żaden chory nie zakończył terapii z powodu AEs</p> <p><u>Badanie Keating 2018 (4 tyg., ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, populacja F/E, N = 21):</u></p> <p>Bezwzględna zmiana ppFEV1: 11,0 p.p. (95% CI: 7,9; 14,0)</p> <p>Bezwzględna zmiana punktacji domeny oddechowej CFQ-R: 20,7 pkt. (95% CI: 12,5; 29,0)</p> <p>Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie: -39,6 mmol/l (95% CI: -45,3; -33,8)</p> <p><u>Badanie Keating 2018 (4 tyg., ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF, N = 21):</u></p> <p>Bezwzględna zmiana ppFEV1: 13,8 p.p. (95% CI: 10,9; 16,6)</p> <p>Bezwzględna zmiana punktacji domeny oddechowej CFQ-R: 25,7 pkt. (95% CI: 18,3; 33,1)</p> <p>Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie: -39,1 mmol/l (95% CI: -44,9; -33,3)</p> <p><u>Ocena bezpieczeństwa w badaniu Keating 2018:</u> trzech pacjentów zakończyło leczenie badanym lekiem (z powodu wysypki, podwyższonego stężenia bilirubiny i bólu w klatce piersiowej)</p>	

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del 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>:</p> <p>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 „elxacaftor” 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 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><u>Badanie <i>Middleton 2019</i></u> (<u>ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, N = 200 vs N = 203</u>):</p> <p>Bezwzględna zmiana ppFEV1 w 4 tyg.: 13,6 vs-0,2, MD = 13,8, p < 0,001</p> <p>Bezwzględna zmiana ppFEV1 w 24 tyg.: 13,9 vs-0,4, MD = 14,3, p < 0,0001</p> <p>Bezwzględna zmiana punktacji domeny oddechowej CFQ-R w 24 tyg.: 17,5 vs-2,7, MD = 20,2, p < 0,0001</p> <p>Bezwzględna zmiana punktacji domeny oddechowej CFQ-R w 4 tyg.: 18,1 vs-1,9, MD = 20,1, p < 0,0001</p> <p>Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie w 24 tyg.: -42,2 vs-0,4, MD = -41,8, p < 0,001</p> <p>Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie w 4 tyg.: -41,2 vs 0,1, MD = -41,2, p < 0,001</p> <p>Ogółem profil bezpieczeństwa potrójnej terapii skojarzonej był akceptowalny i porównywalny do tego z badania <i>Keating 2018</i></p> <p><u>Badanie <i>Heijerman 2019</i></u> (29 dni, <u>ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, N = 55 vs N = 52</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 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<p>Bezwzględna zmiana ppFEV1: 10,4 vs 0,4, MD = 10,0, p < 0,0001</p> <p>Bezwzględna zmiana punktacji domeny oddechowej CFQ-R: 16,0 vs-1,4, MD = 17,4, p < 0,0001</p> <p>Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie: -43,4 vs 1,7, MD = -45,1, p < 0,0001</p> <p>Potrójna terapia skojarzona była dobrze tolerowana, bez przypadków przedwczesnego zakończenia leczenia i kilkoma zdarzeniami ciężkich AEs (4%).</p> <p><u>Badanie Keating 2018 (29 dni, ELX(200 mg)/TEZ/IVA+IVA+SoC, populacja F/MF, N = 21):</u></p> <p>Bezwzględna zmiana ppFEV1: 13,8 p.p., p < 0,001</p> <p>Bezwzględna zmiana punktacji domeny oddechowej CFQ-R: 25,7 pkt., p < 0,001</p> <p>Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie: -39,1 mmol/l, p < 0,001</p> <p><u>Badanie Keating 2018 (29 dni, ELX(200 mg)/TEZ/IVA+IVA+SoC, populacja F/F, N = 21):</u></p> <p>Bezwzględna zmiana ppFEV1: 11,0 p.p., p < 0,001</p>	

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<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>Johnson 2020</p> <p>Celem opracowania była ocena metod leczenia przewlekłego zapalenia jamy nosowej i zatok obocznych nosa u chorych z mukowiscydozą ze szczególnym uwzględnieniem terapii modulujących białko CFTR.</p> <p><u>konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p><u>źródło finansowania</u>: nie podano informacji na temat finansowania.</p>	<p><u>Przegląd systematyczny</u>:</p> <p>Przeszukane bazy danych: PubMed</p> <p>Podano słowa kluczowe: „cystic fibrosis chronic rhinosinusitis”, „cystic fibrosis chronic rhinosinusitis medical”, „cystic fibrosis chronic rhinosinusitis surgical”, „cystic fibrosis ivacaftor”, „cystic fibrosis lumacaftor”, „cystic fibrosis tezacaftor”, „cystic fibrosis elexacaftor”.</p> <p>Nie podano informacji na temat restrykcji czasowych ani językowych wyszukiwania.</p> <p><u>Oceniana interwencja</u>: terapie zachowawcze, chirurgiczne oraz modulujące aktywność białka CFTR</p>	<p>W przeglądzie uwzględniono jedno badanie dotyczące terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w populacji chorych z mukowiscydozą o genotypie F/MF (<i>Middleton 2019</i>).</p>	<p><u>Middleton 2019</u>:</p> <p>Stwierdzono, że terapia ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC u chorych z mukowiscydozą o genotypie F/MF względem placebo wiązała się z istotną poprawą FEV1, CFQ-R, zmniejszeniem liczby zaostrzeń płucnych oraz zmniejszeniem stężenia jonów chlorkowych w pocie.</p> <p>Nie wykazano istotnych różnic w występowaniu zapalenia jamy nosowej i gardła pomiędzy ramionami badania.</p>	<p>Stwierdzono, że do terapii z wykorzystaniem ELX/TEZ/IVA kwalifikuje się 90% pacjentów z mukowiscydozą oraz że wiąże się ona z największą poprawą FEV1 spośród wszystkich dostępnych do tej pory modulatorów białka CFTR.</p>

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<p><u>Oceniana populacja:</u> chorzy z mukowiscydozą i przewlekłym zapaleniem jamy nosowej i zatok obocznych nosa</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> nie sprecyzowano</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> nie sprecyzowano</p>			
<p>Krajewska 2022</p> <p>Celem opracowania było przedstawienie opcji terapeutycznych rekomendowanych u chorych z mukowiscydozą i przewlekłym zapaleniem jamy nosowej i zatok obocznych nosa.</p> <p><u>konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p><u>źródło finansowania:</u> nie podano informacji na temat finansowania.</p>	<p><u>Przegląd systematyczny:</u></p> <p>Przeszukane bazy danych: Medline, Web of Science</p> <p>Dodatkowo przeszukano także referencje odnalezionych publikacji.</p> <p>Nie zastosowano ograniczeń czasowych ani językowych wyszukiwania.</p> <p>Podano słowa kluczowe: „cystic fibrosis”, „otorhinolaryngological manifestation”, „rhinology”, „sinusitis”.</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> terapie skierowane na leczenie przewlekłego zapalenia jamy nosowej i zatok obocznych nosa</p> <p><u>Oceniana populacja:</u> chorzy z mukowiscydozą z przewlekłym zapaleniem jamy nosowej i zatok obocznych nosa</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> nie sprecyzowano</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> nie sprecyzowano, włączano także badania nierandomizowane</p>	<p>W przeglądzie uwzględniono 6 badań dotyczących terapii ELX/TEZ/IVA:</p> <p>3 badania RCT: <i>Keating 2018</i>, <i>Middleton 2019</i>, <i>Heijerman 2019</i>;</p> <p>3 badania bez randomizacji: <i>Burgel 2021</i>, <i>DiMango 2020</i>, <i>Douglas 2021</i>.</p>	<p>Badanie RCT, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo <i>Keating 2018</i> wykazało znaczącą poprawę transportu jonów chlorkowych in vitro wskutek podaży ELX/TEZ/IVA u homozygot i heterozygot F508del.</p> <p>W podwójnie zaślepionym badaniu RCT z kontrolą placebo <i>Middleton 2019</i> obejmującym heterozygoty F508del uzyskano istotną poprawę FEV1, jakości życia, zmniejszenie występowania zaostrzeń płucnych i nasilenia objawów płucnych, w tym u pacjentów z zaawansowaną chorobą płuc.</p> <p>W podwójnie zaślepionym badaniu RCT z aktywną kontrolą <i>Heijerman 2019</i> wykazano, że terapia ELX/TEZ/IVA prowadziła do większej poprawy FEV1 i objawów ze strony układu oddechowego niż leczenie TEZ/IVA.</p> <p>W badaniu obserwacyjnym <i>Burgel 2021</i> stwierdzono, że stosowanie terapii ELX/TEZ/IVA u chorych z mukowiscydozą z co najmniej jedną</p>	<p>Stwierdzono, że w związku z poprawą przez błonowego transportu jonów chlorkowych i zmniejszeniem lepkości śluzówek modulatory białka CFTR mogą wpływać na patomechanizm przewlekłego zapalenia jamy nosowej i zatok obocznych nosa i tym samym zmniejszać nasilenie tych dolegliwości. Zaznaczono jednak, że ten wpływ wymaga przeprowadzenia kolejnych badań.</p>

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<p>mutacją F508del oraz zaawansowaną chorobą płuc wiązało się z szybką poprawą funkcji płuc oraz zmniejszeniem liczby osób wymagających przewlekłej tlenoterapii i przeszczepienia płuc.</p> <p>Badanie obserwacyjne <i>Di-Mango 2020</i> przeprowadzone w populacji z co najmniej jedną delecją F508 stosującej leczenie ELX/TEZ/IVA wykazało poprawę nasilenia objawów ze strony jamy nosowej i zatok przynosowych oraz układu oddechowego mierzoną odpowiednio przy użyciu kwestionariuszy SNOT-22 oraz CFQ-R. Podobnie poprawę w zakresie SNOT-22 zaobserwowano w badaniu obserwacyjnym <i>Douglas 2021</i>.</p> <p>Dodatkowo zaznaczono, że ówczesnie trwało badanie kliniczne, którego celem była ocena wpływu terapii ELX/TEZ/IVA na objawy choroby jamy nosowej i zatok przynosowych związanej z mukowiscydozą (NCT04056702).</p>	
<p>McElvaney 2018</p> <p>Celem opracowania było podsumowanie danych dotyczących nowych leków stosowanych u chorych z mukowiscydozą.</p>	<p><u>Przegląd systematyczny:</u></p> <p>Przeszukano recenzowane czasopisma, doniesienia konferencyjne oraz komunikaty prasowe sponsorów do lipca 2018 r. Nie podano słów kluczowych.</p>	<p>Uwzględniono wstępne wyniki 1 badania RCT dotyczącego VX-445 (eleksakftor)/TEZ/IVA, jednakże nie podano wystarczających danych pozwalających na jego identyfikację.</p>	<p><u>Wstępne wyniki badania RCT II fazy (populacja F/F, VX-445/TEZ/IVA):</u></p> <p>Bezwzględna zmiana średniej wartości FEV1 po 4 tygodniach leczenia = 11%</p>	<p>Stwierdzono, że wstępne wyniki z badań nad VX-445 (eleksakftor) w skojarzeniu z TEZ/IVA wskazują, że jest to lek bezpieczny i dobrze tolerowany.</p>

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><u>konflikt interesów</u>: przedstawiono potencjalne konflikty interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: opracowanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych</p>	<p><u>Oceniana interwencja</u>: farmakoterapeutyki ze szczególnym uwzględnieniem modulatorów 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>		Istotna redukcja stężenia jonów chlorkowych w pocie	
<p>Meoli 2021</p> <p>Celem opracowania była analiza roli modulatorów CFTR w leczeniu mukowiscydozy.</p> <p><u>konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p><u>źródło finansowania</u>: <i>Cystic Fibrosis Center of Emilia-Romagna Region, University Hospital of Parma, Parma, Italy</i></p>	<p><u>Przegląd systematyczny</u>: Przeszukano bazę PubMed (zakres wyszukiwania: kwiecień 2016 – maj 2021). Nie podano informacji o ograniczeniach językowych. Podano słowa kluczowe: „cystic fibrosis”, „CFTR modulators”, „combination therapy”.</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>: przeglądy, meta-analizy, badania pierwotne, w tym RCT i badania przedkliniczne</p>	<p>Uwzględniono 6 badań dotyczących terapii ELX/TEZ/IVA (<i>Keating 2018, Heijerman 2019, Middleton 2019, Griese 2021, Burgel 2021 i Zemanick 2021</i>), które zostały zawarte w niniejszym raporcie.</p>	<p><u>Badanie Keating 2018</u> (populacja F/F i F/MF, ≥ 18 lat, ELX/TEZ/IVA, 4 tyg.)</p> <p>Skojarzenie ELX/TEZ z/bez IVA zwiększyło poziom białka CFTR i transport jonów chlorkowych (60-80% normy) w badaniu <i>in vitro</i> w komórkach nabłonka oskrzeli od pacjentów z mukowiscydozą o genotypie F/F i F/MF.</p> <p>Stwierdzono istotną poprawę ppFEV1, odpowiednio o 13,8 p.p. i 11 p.p. w populacji F/MF i F/F. Efekt leczenia był widoczny już po 2 tyg. i utrzymał się przez cały czas trwania badania.</p> <p>W obu populacjach stwierdzono zmniejszenie stężenia jonów chlorkowych w pocie o nawet 39,1 mmol/l i poprawę oceny domeny oddechowej CFQ-R o nawet 25,7 pkt.</p> <p>U 92% pacjentów wystąpiły AEs, natomiast większość (97%) była o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Leczenie przerwano lub</p>	<ul style="list-style-type: none"> Stwierdzono, że skuteczność terapii ELX/TEZ/IVA przewyższa próg ustalony dla IVA u chorych z mutacją G551D lub innymi mutacjami bramkującymi, co uzasadnia użycie określenia wysoce efektywnej terapii modulującej (ang. <i>highly effective modulator treatment</i>). Zaznaczono, że modulatory CFTR znacząco zmieniają przebieg kliniczny mukowiscydozy, prowadząc do poprawy jakości życia, zwłaszcza w przypadku wczesnego rozpoczęcia terapii.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<p>zakończono u 8% pacjentów. Najczęstszymi AEs były: kaszel, zwiększona ilość płwociny, krwioplucie, infekcyjne zaostrzenia płucne i gorączka. Nie stwierdzono ostrych epizodów skurczu oskrzeli. Zwiększenie prób wątrobowych i poziomu bilirubiny zaobserwowano u 8% i 3% pacjentów.</p> <p><u>Badanie RCT Heijerman 2019 (N = 107, populacja F/F, ≥ 12 lat, ELX/TEZ/IVA vs TEZ/IVA, 4 tyg.)</u></p> <p>W grupie leczonej ELX/TEZ/IVA stwierdzono poprawę ppFEV1 większą o 10 p.p. względem ramienia TEZ/IVA, zmniejszenie stężenia jonów chlorkowych o 45,1 mmol/l, zwiększenie oceny domeny oddechowej CFQ-R o 17,4 pkt. i zwiększenie BMI.</p> <p>Leczenie ELX/TEZ/IVA było dobrze tolerowane. Żaden pacjent nie przerwał terapii. Większość AEs była łagodna lub umiarkowana, a ciężkie AEs wystąpiły u 2 (4%) pacjentów (1 [2%] w ramieniu TEZ/IVA). AEs (stwierdzone u ≥ 10% badanych) częstsze w grupie ELX/TEZ/IVA to kaszel, zapalenie jamy nosowej i gardła, zakażenia górnych dróg oddechowych, ból jamy ustnej i gardła, natomiast w ramieniu TEZ/IVA – zaostrzenia płucne, krwioplucie i ból</p>	

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<p>głowy. Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych wystąpiło u 2 (4%) vs 1 (2%) pacjentów, odpowiednio w grupie ELX/TEZ/IVA i TEZ/IVA.</p> <p><u>Badanie RCT Middleton 2019 (N = 403, populacja F/MF, ≥ 12 lat, ELX/TEZ/IVA vs placebo, 24 tyg.)</u></p> <p>W grupie poddanej leczeniu ELX/TEZ/IVA stwierdzono poprawę ppFEV1 o 13,8 p.p. po 4 tyg. i o 14,3 p.p. po 24 tyg., zwiększenie oceny domeny oddechowej CFQ-R o 20,2 pkt., 63% redukcję występowania zaostreżeń płucnych i zmniejszenie stężenia jonów chlorkowych w pocie o 41,8 mmol/l względem ramienia placebo. W 24. tyg. różnica BMI w grupie ELX/TEZ/IVA względem placebo wynosiła 1,04 kg/m².</p> <p>Jakiegokolwiek AEs: 93,1% vs 96,0% SAEs: 13,9% vs 20,9%</p> <p>Większość AEs była o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Leczenie przerwano u 2 pacjentów (1%).</p> <p>AEs (stwierdzone u ≥ 10% uczestników) częstsze w grupie ELX/TEZ/IVA to ból głowy, biegunka i zakażenia górnych dróg oddechowych, natomiast w grupie placebo częściej obserwowano zaostreżenia płucne, kaszle, zwiększenie ilości plwociny,</p>	

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<p>krwiopłucie, ból jamy ustnej i gardła oraz zmęczenie.</p> <p>Zwiększenie prób wątrobowych: 10,9% vs 4,0%</p> <p>Wysypka: 10,9% vs 6,5% (częściej u kobiet i u kobiet stosujących antykoncepcję hormonalną)</p> <p><u>Badanie OLE <i>Griese 2021</i> (populacja z co najmniej jednym allelem F508del genu CFTR, ≥ 12 lat, ELX/TEZ/IVA, 24-36 tyg.)</u></p> <p>Uwzględniono pacjentów z badań <i>Heijerman 2019</i> i <i>Middleton 2019</i>.</p> <p>Wyniki analizy <i>interim</i> były zgodne z wynikami wcześniejszych badań RCT. Potwierdzono bezpieczeństwo leczenia i utrzymującą się skuteczność w długiej obserwacji.</p> <p><u>Badanie obserwacyjne <i>Burqel 2021</i> (N = 245, populacja ≥ 12 lat, ppFEV1 < 40%, ELX/TEZ/IVA, 9 mies.)</u></p> <p>Stwierdzono zwiększenie ppFEV1 o 15,1 p.p., masy ciała o 4,2 kg.</p> <p>Zaobserwowano zmniejszenie liczby pacjentów wymagających długoterminowej tlenoterapii, wentylacji nieinwazyjnej, żywienia sondą jelitową i przeszczepienia płuc.</p> <p><u>Badanie <i>Zemanick 2021</i> (N = 66, populacja F/F i F/MF, 6-11 lat, ELX/TEZ/IVA, 24 tyg.)</u></p>	

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<p>Zmiana ppFEV1:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ F/MF: 9,1 p.p. ○ F/F: 11,2 p.p. <p>Zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ F/MF: -55,1 mmol/l ○ F/F: -70,4 mmol/l <p>Zmiana oceny CFQ-R:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ F/MF: 6,9 pkt. ○ F/F: 7 pkt. <p>U 65 (98,5%) dzieci wystąpiły AEs, w większości łagodne lub umiarkowane. Najczęstszymi AEs były: kaszel, ból głowy, gorączka, ból jamy ustnej i gardła oraz zakażenia górnych dróg oddechowych. U 1 uczestnika wystąpił SAEs związany z zakażeniem RSV. Zwiększenie parametrów wątrobowych wystąpiło u 10,6% pacjentów, a wysypka u 24,2%.</p>	
<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>Przegląd systematyczny z metaanalizą</u>:</p> <p>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>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>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 oddechu) w okresie do 1 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autorzy przeglądu Cochrane zidentyfikowali te same badania RCT, które zostały wykorzystane w niniejszej analizie ▪ Wyniki metaanaliz zaprezentowane w przeglądzie Cochrane były

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><u>źródło finansowania:</u> <i>National Institute for Health Research</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: clinicaltrials.gov, apps.who.int/clinicaltrialsregister.eu), zidentyfikowane opracowania wtórne. Kontaktowano się również za autorami odnalezionych badań oraz producentami modulatorów CFTR w celu uzyskania dodatkowych informacji.</p> <p>Uwzględniono opublikowane i nieopublikowane badania, bez względu na język, rok publikacji lub status publikacji.</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> modulatory CFTR, w porównaniu do placebo lub innych interwencji</p> <p><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</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> przeżycie całkowite, jakość życia, pomiary czynności płuc, ocena bezpieczeństwa</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> badania RCT w układzie równoległym (wykluczono badania pseudo-randomizowane oraz badania w układzie krzyżowym [<i>cross-over</i>])</p>	<p>Włączone badania</p>	<p>miesiąca: MD = 19,15 (95% CI: 16,12; 22,19)</p> <ul style="list-style-type: none"> o Zmiany stężenia chlorków w pocie do 1 miesiąca: MD = -40,96 (95% CI: -43,60; -38,33) o Wyniki prezentowane dla pozostałych punktów końcowych pochodziły z pojedynczych badań (<i>Keating 2018, Middleton 2019</i>) były ekstrahowane z dostępnych publikacji i zgodne z wynikami ekstrahowanymi w ramach niniejszej analizy <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Zmiana CFQ-R (domena oddechowa) w okresie do 1 miesiąca: MD = 17,78 (95% CI: 12,90; 22,66) o Zmiany stężenia chlorków w pocie do 1 miesiąca: MD = -44,32 (95% CI: -48,80; -39,84) o Przynajmniej 1 AEs: OR = 0,94 (95% CI: 0,46; 1,96) o Umiarkowane AEs: OR = 0,94 (95% CI: 0,39; 2,26) 	<p>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> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Autorzy przeglądu odnotowali, że w żadnym z badań oceniających potrójną terapię nie odnotowano przypadku zgonu (dowody wysokiej jakości, pozostałe dowody uznano za umiarkowanej jakości) ▪ 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/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> o Ciężkie (<i>severe</i>) AEs: OR = 0,19 (95% CI 0,02; 1,92) o Kaszel: OR = 2,67 (95% CI: 0,90; 7,93) o Zapalenie śluzówki nosa i gardła: OR = 1,25 (95% CI: 0,29; 5,33) o Ból głowy: OR = 0,48 (95% CI: 0,12; 1,88) o Krwiopłucie: OR = 0,63 (95% CI: 0,17; 2,34) o Ból gardła: OR = 2,51 (95% CI: 0,44; 14,37) o 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 	
<p>Tice 2021</p> <p>Celem opracowania była ocena zdrowotnych i ekonomicznych skutków stosowania modulatorów CFTR, ze szczególnym uwzględnieniem produktu leczniczego Trikafta.</p> <p><u>konflikt interesów:</u> autorzy przedstawili potencjalne konflikty interesów</p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą:</u></p> <p>Przeszukane bazy danych: Medline (Ovid), EMBASE (data wyszukiwania: 8.11.2019)</p> <p>Nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych wyszukiwania.</p>	<p>Ogółem uwzględniono 11 badań RCT, 3 badania typu OLE oraz 11 badań obserwacyjnych (29 referencji), w tym 3 badania RCT dotyczące terapii ELX/TEZ/IVA (<i>Midleton 2019, Heijerman 2019, Keating 2018</i>).</p>	<p><u>Porównanie bezpośrednie Trikafta (ELX/TEZ/IVA) vs Symdeko (TEZ/IVA) w populacji F/F (<i>Heijerman 2019</i>):</u></p> <p>Różnica ppFEV1 w 4 tyg.: 10,0 (95% CI: 7,4; 12,6), p < 0,001</p> <p>Różnica domeny oddechowej CFQ-R w 4 tyg.: 17,4 (95% CI: 11,8; 23), p < 0,001</p>	<p>Stwierdzono, że korzyści kliniczne wynikające ze stosowania preparatu Trikafta są znacząco większe w porównaniu do produktów Orkambi i Symdeko.</p> <p>Autorzy opracowania przewidują, że większość pacjentów z mukowiscydozą będzie poddana terapii lekiem Trikafta (ELX/TEZ/IVA).</p>

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><u>źródło finansowania</u>: podano informacje na temat źródeł finansowania</p>	<p>Źródła danych obejmowały także informacje od pacjentów i organizacji zrzeszających pacjentów, dokumenty rejestracyjne, informacje przesłane przez producentów i źródła szarej literatury (<i>grey literature</i>).</p> <p>Podano szczegółowo strategię wyszukiwania i słowa kluczowe.</p> <p><u>Oceniana interwencja</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> o IVA+SoC w populacji kwalifikującej się wyłącznie do terapii lekiem Kalydeco o LUM/IVA+SoC, TEZ/IVA+SoC i ELX/TEZ/IVA+SoC w populacji F/F o IVA+SoC, TEZ/IVA+SoC i ELX/TEZ/IVA+SoC w populacji F/RF o ELX/TEZ/IVA+SoC w populacji F/MF <p><u>Oceniana populacja</u>: osoby kwalifikujące się do terapii lekiem Kalydeco według wskazań FDA, populacja F/F, F/RF i F/MF</p> <p><u>Punkty końcowe</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Kluczowe: funkcja płuc, zaostżenia płucne, przeszczepienie płuc, hospitalizacje, śmiertelność, HRQoL, zdrowie psychiczne, w tym depresja i lęk, masa ciała, wzrastanie, BMI, cukrzyca związana z mukowiscydozą 		<p>Zaostżenia płucne: 2% vs 12%</p> <p><u>Wyniki metaanalizy sieciowej, porównanie pośrednie modulatorów CFTR względem placebo w populacji F/F</u>:</p> <p>Bezwzględna zmiana ppFEV1:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Trikafta: 14,0 (95% CI: 11,3; 16,7) o Symdeko: 4,0 (95% CI: 3,2; 4,8) o Orkambi: 2,8 (95% CI: 1,8; 3,8) <p>Bezwzględna zmiana domeny oddechowej CFQ-R:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Trikafta: 22,5 (95% CI: 16,6; 28,4) o Symdeko: 5,1 (95% CI: 3,2; 7,0) o Orkambi: 2,2 (95% CI: 0,0; 4,4) <p>Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Trikafta: -55,2 (95% CI: -60,4; -50,0) o Symdeko: -10,1 (95% CI: -11,4; -8,8) <p>Nie znaleziono żadnych badań dotyczących stosowania leku Trikafta w populacji F/RF. Założono, że o ile dodanie eleksaftoru do tezakaftoru i iwakaftoru nie prowadzi do wystąpienia interakcji lekowych lub dodatkowych zdarzeń niepożądanych, to</p>	

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<ul style="list-style-type: none"> o Inne: utrata dni w szkole lub pracy, obciążenie stosowaniem leków i przestrzeganie zaleceń, obciążenie opiekunów, niepokój, stres i lęk związany z chorobą i konsekwencjami finansowymi, zdolność uczestniczenia w aktywnościach sportowych i społecznych, niepewność finansowa, ostre zapalenie trzustki, płodność, przeszczepienie wątroby, krwioplucie, odma opłucnowa, kamica żółciowa, kamica moczowa, operacje polipów jamy nosowej lub zatok przynosowych o Pośrednie: ppFEV1, stężenie jonów chlorkowych w pocie, pojemność życiowa, wskaźnik oczyszczania płuc (LCI, z ang. <i>lung clearance index</i>), kolonizacja <i>Pseudomonas</i>, glikemia na czczo i inne parametry kontroli glikemii o Zdarzenia niepożądane <p><u>Rodzaj badań:</u> RCT, badania bez randomizacji z grupą kontrolną; ponadto porównawcze badania obserwacyjne o dowolnej liczebności i jednoramienne badania obserwacyjne ≥ 100 uczestników z co najmniej 1-miesięcznym okresem obserwacji; w dalszej kolejności założono włączenie wszystkich badań obserwacyjnych, badań typu OLE włączonych badań RCT</p>		<p>terapia ELX/TEZ/IVA powinna być co najmniej tak samo skuteczna jak leczenie TEZ/IVA.</p> <p><u>Porównanie bezpośrednie Trikafta (ELX/TEZ/IVA) vs placebo w populacji F/MF (Middleton 2019):</u></p> <p>Różnica ppFEV1 w 4. tyg.: 13,8 p.p., $p < 0,001$</p> <p>Różnica ppFEV1 w 24. tyg.: 14,3 p.p., $p < 0,001$</p> <p>Zaostrzenia płucne: RR = 0,37 (95% CI: 0,25; 0,63)</p> <p>Różnica oceny domeny oddechowej CFQ-R: 20,2 (95% CI: 17,5; 23,0), $p < 0,001$</p> <p>Różnica stężenia jonów chlorkowych w pocie: 41,8 mmol/L, $p < 0,001$</p> <p>Ogółem ciężkie AEs występowały podobnie często lub rzadziej u pacjentów stosujących modulatory CFTR niż w grupie placebo. Nie stwierdzono zgonów związanych z terapią. Wysypka była jedynym ciężkim AE związanym z lekiem Trikafta ($n = 1$), ale nie skutkowała przerwaniem leczenia.</p>	

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Wang 2022</p> <p>Celem opracowania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii ELX/TEZ/IVA.</p> <p><u>konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p><u>źródło finansowania</u>: 345 Talent Project, Shengjing Hospital of China Medical University</p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą</u>:</p> <p>Przeszukane bazy danych: PubMed, Web of Science, Cochrane Library (data wyszukiwania: 31.12.2021); przeszukano także referencje włączonych publikacji.</p> <p>Nie zastosowano ograniczeń czasowych.</p> <p>Włączano jedynie publikacje w języku angielskim.</p> <p>Podano szczegółowo strategię wyszukiwania i słowa kluczowe.</p> <p><u>Oceniana interwencja</u>: terapia trójlekowa</p> <p><u>Oceniana populacja</u>: pacjenci z mukowiscydozą z co najmniej jedną mutacją F508del genu CFTR</p> <p><u>Punkty końcowe</u>: bezwzględna zmiana ppFEV1, stężenia jonów chlorkowych w pocie, oceny domeny oddechowej CFQ-R, bezpieczeństwo</p> <p><u>Rodzaj badań</u>: RCT</p>	<p>Uwzględniono 6 badań RCT dotyczących terapii trójlekowej (<i>Davies 2018, Keating 2018, Heijerman 2019, Middleton 2019, Barry 2021, Sutharsan 2021</i>), spośród których 5 zawarto w niniejszym raporcie – w uwzględnionym badaniu <i>Davies 2018</i> ocenianą interwencją było skojarzenie VX-659/TEZ/IVA.</p>	<p><u>Badanie Keating 2018</u> (populacja F/F i F/MF, ELX/TEZ/IVA vs TEZ/IVA lub placebo, N = 42 vs 19, 4 tyg.)</p> <p>Średnia zmiana ppFEV1:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ F/MF: MD = 13,80 (95% CI: 12,52; 15,08) ○ F/F: MD = 10,60 (95% CI: 8,43; 12,77) <p>Średnia zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ F/MF: MD = -36,90 (95% CI: -39,43; -34,37) ○ F/F: MD = -40,40 (95% CI: -44,22; -36,58) <p>Średnia zmiana oceny domeny oddechowej CFQ-R:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ F/MF: MD = 21,50 (95% CI: 18,31; 24,69) ○ F/F: MD = 15,50 (95% CI: 9,97; 21,03) <p>Jakiegokolwiek AEs:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ F/MF: RR = 0,87 (95% CI: 0,71; 1,08) ○ F/F: RR = 1,27 (95% CI: 0,78; 2,06) <p><u>Badanie Heijerman 2019</u> (populacja F/F, ELX/TEZ/IVA vs TEZ/IVA, N = 55 vs 52, 4 tyg.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stwierdzono, że terapia trójlekowa charakteryzuje się wysoce istotną skutecznością i bezpieczeństwem w leczeniu mukowiscydozy u chorych o genotypach F/F, F/MF, F/RF i F/G. ▪ Zaznaczono, że konieczne jest przeprowadzenie kolejnych badań RCT, aby rozszerzyć wskazania do terapii ELX/TEZ/IVA na młodszą populację pacjentów i leczyć chorych przed pełnym rozwinięciem się choroby.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<p>Średnia zmiana ppFEV1: MD = 10,0 (95% CI: 7,42; 12,58)</p> <p>Średnia zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie: MD = -45,10 (95% CI: -50,09; -40,11)</p> <p>Średnia zmiana oceny domeny oddechowej CFQ-R: MD = 17,40 (95% CI: 11,81; 22,99)</p> <p>Jakiegokolwiek AEs: RR = 0,92 (95% CI: 0,68; 1,24)</p> <p><u>Badanie <i>Middleton 2019</i> (populacja F/MF, ELX/TEZ/IVA vs placebo, N = 200 vs 203, 24 tyg.)</u></p> <p>Średnia zmiana ppFEV1: MD = 13,80 (95% CI: 12,13; 15,47)</p> <p>Średnia zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie: MD = -41,30 (95% CI: -44,06; -38,54)</p> <p>Średnia zmiana oceny domeny oddechowej CFQ-R: MD = 20,00 (95% CI: 16,13; 23,87)</p> <p>Jakiegokolwiek AEs: RR = 0,97 (95% CI: 0,92; 1,02)</p> <p><u>Badanie <i>Barry 2021</i> (populacja F/G i F/RF, ELX/TEZ/IVA vs TEZ/IVA lub IVA, N = 132 vs 126, 8 tyg.)</u></p> <p>Średnia zmiana ppFEV1: MD = 3,50 (95% CI: 2,23; 4,77)</p>	

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<p>Średnia zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie: MD = -23 (95% CI: -26; -20)</p> <p>Średnia zmiana oceny domeny oddechowej CFQ-R: MD = 8,70 (95% CI: 5,31; 12,09)</p> <p>Jakiegokolwiek AEs: RR = 1,01 (95% CI: 0,85; 1,20)</p> <p><u>Badanie Sutharsan 2021 (populacja F/F, ELX/TEZ/IVA vs TEZ/IVA, N = 87 vs 88, 24 tyg.)</u></p> <p>Średnia zmiana ppFEV1: MD = 10,20 (95% CI: 8,21; 12,19)</p> <p>Średnia zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie: MD = -42,80 (95% CI: -46,27; -39,33)</p> <p>Średnia zmiana oceny domeny oddechowej CFQ-R: MD = 15,90 (95% CI: 11,69; 20,11)</p> <p>Jakiegokolwiek AEs: RR = 0,96 (95% CI: 0,87; 1,06)</p>	
<p>Zaher 2021</p> <p>Celem opracowania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa modulatorów CFTR.</p> <p><u>konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p><u>źródło finansowania</u>: nie podano informacji na temat źródeł finansowania</p>	<p><u>Przegląd systematyczny</u>:</p> <p>Przeszukane bazy danych: PubMed, Google Scholar, Journal of Cystic Fibrosis Society</p> <p>Zakres czasowy wyszukiwania obejmował lata 2014-2021.</p>	<p>Uwzględniono 2 badania RCT: <i>Heijerman 2019</i> i <i>Middleton 2019</i> oraz 1 badanie bez randomizacji: <i>Zemanick 2021</i>.</p>	<p><u>Badanie RCT Heijerman 2019 (populacja F/F, ≥12 lat, ELX/TEZ/IVA vs TEZ/IVA, N = 55 vs 52, 4 miesiące)</u>:</p> <p>Bezwzględna zmiana ppFEV1 po 4 tygodniach leczenia: 10,4% vs 0,4%, p < 0,0001;</p>	<p>Stwierdzono, że spodziewane jest zmniejszenie zapotrzebowania na inne leki oraz redukcja dni leczenia chorych na mukowiscydozę w wyniku stosowania preparatu Trikafta (ELX/TEZ/IVA), co w konsekwencji doprowadzi do zmniejszenia czasu poświęcanego na opiekę nad tymi</p>

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<p>Podano słowa kluczowe: CF, ivacaftor (IVA), lumacaftor (LUM), Orkambi, elexacaftor (ELX), tezacaftor (TEZ), CF triple therapy, CF therapy.</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> modulatory CFTR</p> <p><u>Oceniana populacja:</u> chorzy z mukowiscydozą</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> funkcja płuc, zaostrzenia płucne, jakość życia, zdarzenia niepożądane</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> badania kliniczne</p>		<p>Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie po 4 tygodniach: -43,4 vs 1,7, $p < 0,0001$;</p> <p>Zmiana oceny domeny oddechowej CFQ-R po 4 tygodniach leczenia: 16 vs -1,4, $p < 0,0001$;</p> <p>Nie stwierdzono żadnego zgonu. Wystąpiło 1 ciężkie zdarzenie niepożądane w każdej grupie (infekcyjne zaostrzenie płucne). W obu grupach zaobserwowano biegunki, ból brzucha, nudności, ból głowy, kaszel, zmęczenie.</p> <p><u>Badanie RCT Middleton 2019 (populacja F/MF, ≥ 12 lat, ELX/TEZ/IVA vs placebo, N = 405, 10 miesięcy):</u></p> <p>Bezwzględna zmiana ppFEV1 po 4 tygodniach leczenia: 13,6 vs -0,2, $p < 0,0001$;</p> <p>Bezwzględna zmiana ppFEV1 po 24 tygodniach leczenia: 13,9 vs -0,4, $p < 0,0001$;</p> <p>Liczba zaostrzeń płucnych w ciągu 24 tygodni: 41 vs 113, $p < 0,0001$;</p> <p>Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie po 24 tygodniach leczenia: 42,2 vs -0,4, $p < 0,0001$;</p> <p>Bezwzględna zmiana oceny domeny oddechowej CFQ-R po 24</p>	<p>chorymi, kosztów opieki i stresu pacjentów związanego z leczeniem.</p>

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<p>tygodniach leczenia : 17,5 vs -2,7, p < 0,0001;</p> <p>Bezwzględna zmiana BMI po 24 tygodniach leczenia: 1,13 vs 0,009;</p> <p>Nie stwierdzono istotnych różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych. Nie wystąpił żaden zgon. Częste AEs obejmowały biegunkę, wymioty, ból brzucha, zmęczenie;</p> <p>Ciężkie zdarzenia niepożądane: 13,8% vs 20,9%.</p> <p><u>Badanie bez randomizacji Zemanick 2021 (populacja F/F lub F/x, 6-11 lat, ELX/TEZ/IVA, N = 66):</u></p> <p>Stwierdzono, że w momencie pisanie przeglądu wyniki badania nie były opublikowane.</p>	

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 23 maja 2022 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 1548 trafień: 263 w Pubmed, 870 w Embase oraz 415 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 426 duplikatów. Analiza tytułów i streszczeń objęła łącznie 1122 pozycje, spośród których 1028 wykluczono na tym etapie – 5 było opublikowane w języku innym niż polski i angielski, 525 było doniesieniami konferencyjnymi, a 217 prezentowało opracowania wtórne lub pogładowe. W 247 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 22 oceniało niewłaściwą interwencję, 10 nieodpowiedni komparator, a 2 nieprawidłową populację.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 94 publikacje, spośród których 45 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Wśród wykluczonych publikacji 18 przedstawiało badania o nieprawidłowej metodyce, w 13 była oceniana nieodpowiednia populacja, w 4 komparator stanowił lek inny niż poszukiwany, natomiast w 10 nie odnaleziono właściwych punktów końcowych. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

Do raportu włączono więc 49 publikacji dotyczących badań prowadzonych w populacji chorych na mukowiscydozę. Badania podzielono na grupy wyróżnione na podstawie metodyki badania, porównywanych interwencji, genotypu pacjentów i wieku:

- 6 badań RCT dotyczących skojarzonej terapii eleksakaftorem, tezakaftorem i iwakaftorem:
 - 1 badanie RCT porównujące ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs TEZ/IVA+SoC oraz IVA+SoC w populacjach o genotypie odpowiednio F/RF i F/G, w wieku ≥ 12 lat: *AURORA F/RF F/G* (VX18-445-104; NCT04058353; publikacja *Barry 2021*);
 - 1 badanie RCT porównujące ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs SoC u dorosłych chorych o genotypie F/MF oraz vs TEZ/IVA+SoC u pacjentów w populacji F/F: *VX16-445-001* (NCT03227471; publikacja *Keating 2018*);
 - 1 badanie RCT porównujące ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs SoC w populacji o genotypie F/MF, w wieku ≥ 12 lat: *AURORA F/MF* (VX17-445-102; NCT03525444; publikacja *Middleton 2019*);
 - 1 badanie RCT porównujące ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs SoC w populacji o genotypie F/MF, w wieku 6-11 lat: *GALILEO* (VX19-445-116; NCT04353817; ██████████);

- 2 badania RCT porównujące ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs TEZ/IVA+SoC w populacji o genotypie F/F, w wieku ≥ 12 lat: *AURORA F/F* (VX17-445-103; NCT03525548; publikacja *Heijerman 2019*) oraz *KEPLER* (VX18-445-109; NCT04105972; publikacja *Sutharsan 2021*);
- 7 badań RCT dotyczących komparatorów uwzględnionych w porównaniu pośrednim:
 - 3 badania RCT porównujące TEZ/IVA+SoC vs SoC, populacja o genotypie F/F, w wieku ≥ 12 lat: *EVOLVE* (VX14-661-106; NCT02347657; publikacja *Taylor-Cousar 2017*), VX11-661-101 (NCT01531673; publikacja *Donaldson 2018*) oraz VX16-661-114 (NCT03150719; publikacja *Schwarz 2020*);
 - 1 badanie RCT porównujące TEZ/IVA+SoC vs SoC, populacja o genotypie F/RF, w wieku ≥ 12 lat: *EXPAND* (VX14-661-108; NCT02392234; publikacja *Rowe 2017*);
 - 3 badania RCT porównujące IVA+SoC vs SoC, populacja o genotypie F/G, w wieku ≥ 12 lat: *STRIVE* (VX08-770-102; NCT00909532; publikacje *Ramsey 2011*) oraz w wieku 6-11 lat: *KONDUCT* (VX11-770-110; NCT01614457; publikacja *Moss 2015*) oraz *KONNECTION* (VX12-770-111; NCT01614470; publikacja *De Boeck 2014*);
- 1 badanie jednoramienne dotyczące terapii Kaftrio® w populacji pacjentów o genotypie F/F, w wieku 6-11 lat: *AURORA 6-11* (VX18-445-106; NCT03691779; publikacja *Zemanick 2021*);
- 3 badania fazy OLE (z ang. *open-label extension*):
 - *AURORA 6-11 OLE* (VX19-445-107; NCT04183790; ██████████) – faza OLE badania *AURORA 6-11*;
 - *GALILEO OLE* (VX20-445-119; NCT04545515; ██████████) – faza OLE badania *GALILEO*;
 - *Griese 2021* (VX17-445-105) – faza OLE badań *Middleton 2019* i *Heijerman 2019*;
- Badania bez randomizacji, prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej:
 - 4 badania w populacji o genotypie F/F, w wieku ≥ 12 lat: *Carnovale 2022*, *CFFPR 2020* (*EPAR Kaftrio 2021*), *Graeber 2021*, ██████████ (VX20-445-120; ██████████);
 - 5 badań w populacji o genotypie F/MF, w wieku ≥ 12 lat: *Carnovale 2021*, *CFFPR 2020* (*EPAR Kaftrio 2021*), *Graeber 2021*, ██████████ (VX19-CFD-003; ██████████), ██████████ (VX20-445-120; ██████████);
 - 2 badania w populacji o genotypie F/G i F/RF, w wieku ≥ 12 lat: *CFFPR 2020* (*EPAR Kaftrio 2021*), ██████████ (VX20-445-120; ██████████);
 - 1 badanie w populacji o genotypie mieszanym F/x, w wieku 6-11 lat: *Anderson 2021*;

- 29 badań w mieszanej populacji F/x, w wieku ≥ 12 lat: *Birmingham 2021*, *Bacon 2022*, *Beswick 2022* (publikacje *Beswick 2022* i *Beswick 2022a*), *Burgel 2021*, *DiMango 2021* (publikacje *DiMango 2021* i *DiMango 2021a*), *Djavid 2021*, *Douglas 2021*, *FitzMaurice 2022*, *Gabillard-Lefort 2022*, *Keyte 2022*, *Kim 2022*, *Korten 2022*, *Martin 2021*, *Martin 2022*, *Miller 2022*, *PROMISE* (NCT04038047; publikacje: *Nichols 2021* i *Nichols 2021a*), *O'Connor 2021*, *O'Shea 2021*, *Pallenberg 2021*, *Petersen 2021*, *Scully 2021*, *Sosinski 2021*, *Stapleton 2022*, *Stylemans 2022*, *Taylor-Cousar 2021*, [REDACTED] ([REDACTED]), [REDACTED]), *Welsner 2022*, *Westhölter 2022* oraz *Wucherpfennig 2022*.

W wyniku wyszukiwania doniesień konferencyjnych do włączonych badań randomizowanych oceniających terapię ELX/TEZ/IVA i komparatory w ramach porównań pośrednich oraz badań rejestracyjnych produktu leczniczego Kaftrio® w niniejszym raporcie uwzględniono dodatkowo 5 następujących doniesień konferencyjnych:

- *Fajac 2020* abstrakt przedstawiający dodatkowe wyniki dotyczące jakości życia w badaniu *AURORA F/MF* (VX17-445-102; NCT03525444);
- *Majoor 2020* abstrakt przedstawiający dodatkowe wyniki dotyczące jakości życia w badaniu *AURORA F/F* (VX17-445-103; NCT03525548);
- *Ratjen 2021* [doniesienie konferencyjne i plakat] przedstawiający wyniki analizy *interim* badania *AURORA 6-11 OLE* (VX19-445-107; NCT04183790);
- *Daines 2021* plakat przedstawiający długoterminowe wyniki analizy *interim* oceny skuteczności i bezpieczeństwa (96-tyg.) fazy OLE badań *Middleton 2019* i *Heijerman 2019*: publikacja *Griese 2021* (VX17-445-105);
- *Mall 2021* plakat przedstawiający wyniki badania *GALILEO* (VX19-445-116; NCT04353817).

Do analizy włączono także dane pochodzące z nieopublikowanych materiałów uzyskanych od Podmiotu Odpowiedzialnego:

- [REDACTED] – dokument zawierający wyniki porównania pośredniego terapii ELX/TEZ/IVA, LUM/IVA, TEZ/IVA oraz placebo w populacji F/F, w wieku 6-11 lat;
- [REDACTED] – dokument Global Value Dossier,

oraz dokument *EPAR Kaftrio 2021* dostępny *on-line*.

Poniżej w tabeli przedstawiono wszystkie włączone próby w podziale na rodzaj badania, wiek włączonej populacji (6-11 lat oraz ≥ 12 lat) i genotyp (F/F, F/MF, F/RF, F/G oraz mieszany F/x).

Tabela 8. Tabela przedstawiająca włączone badania podzielone według kategorii wiekowych oraz genotypów.

Kategoria wiekowa	
6-11 lat	≥ 12 lat
Populacja F/F	
<p><u>Badania eksperymentalne jednoramienne:</u> AURORA 6-11 (VX18-445-106; publ. Zemanick 2021)</p> <p><u>Badania OLE:</u> AURORA 6-11 OLE (VX19-445-107; ██████████)</p>	<p><u>Badania RCT:</u> Donaldson 2018 (VX11-661-101), AURORA F/F (VX17-445-103; publ. Heijerman 2019), Keating 2018 (VX16-445-001), KEPLER (VX18-445-109; publ. Sutharsan 2021), EVOLVE (VX14-661-106; publ. Taylor-Cousar 2017), Schwarz 2020 (VX16-661-114)</p> <p><u>Badania OLE:</u> Griese 2021 (VX17-445-105)</p> <p><u>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej:</u> Carnovale 2022, CFFPR 2020 (EPAR Kaftrio 2021), Graeber 2021, ██████████ (VX20-445-120; ██████████)</p>
Populacja F/MF	
<p><u>Badania RCT:</u> GALILEO (VX19-445-116; ██████████)</p> <p><u>Badania OLE:</u> GALILEO OLE (VX20-445-119; ██████████)</p>	<p><u>Badania RCT:</u> AURORA F/MF (VX17-445-102; publ. Middleton 2019), Keating 2018 (VX16-445-001)</p> <p><u>Badania OLE:</u> Griese 2021 (VX17-445-105)</p> <p><u>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej:</u> Carnovale 2021, CFFPR 2020 (EPAR Kaftrio 2021), Graeber 2021, ██████████ (VX19-CFD-003; ██████████), ██████████ (VX20-445-120; ██████████)</p>
Populacja F/RF	
-	<p><u>Badania RCT:</u> AURORA F/RF F/G (VX18-445-104; publ. Barry 2021), EXPAND (VX14-661-108; publ. Rowe 2017)</p> <p><u>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej:</u> CFFPR 2020 (dokument EPAR Kaftrio 2021), ██████████ (VX20-445-120; ██████████)</p>
Populacja F/G	
-	<p><u>Badania RCT:</u> AURORA F/RF F/G (VX18-445-104; publ. Barry 2021), STRIVE (VX08-770-102; publ. Ramsey 2011), KONDUCT (VX11-770-110; publ. Moss 2015), KONNECTION (VX12-770-111; publ. De Boeck 2014)</p> <p><u>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej:</u> CFFPR 2020 (dokument EPAR Kaftrio 2021), ██████████ (VX20-445-120; ██████████)</p>

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

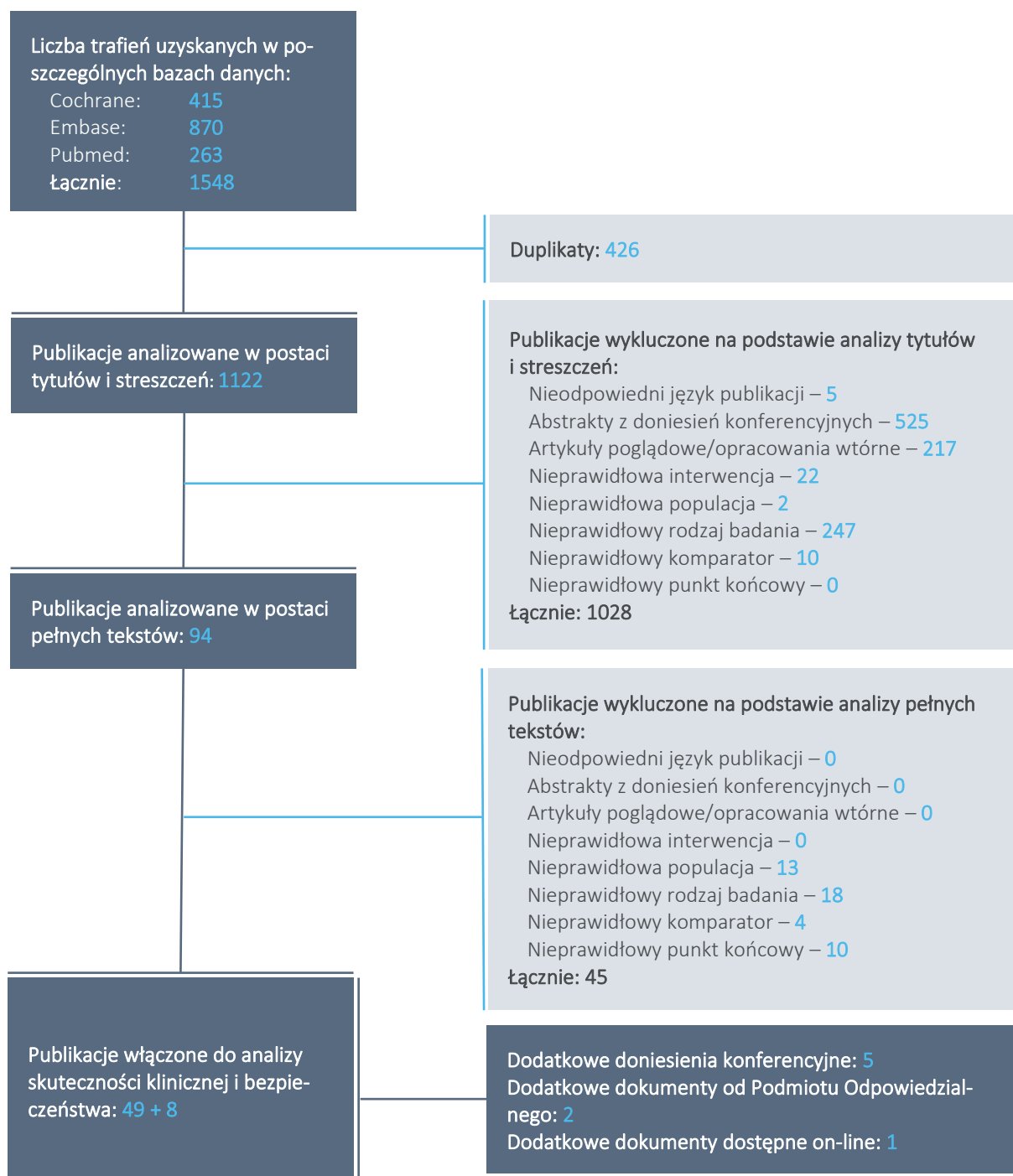
w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Kategoria wiekowa	
6-11 lat	≥12 lat
Populacja mieszana (F/x)	
<p><u>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej:</u> Anderson 2021</p>	<p><u>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej:</u> Birmingham 2021, Bacon 2022, Beswick 2022 (publikacje Beswick 2022 i Beswick 2022a), Burgel 2021, DiMango 2021 (publikacje DiMango 2021 i DiMango 2021a), Djavid 2021, Douglas 2021, FitzMaurice 2022, Gabillard-Lefort 2022, Keyte 2022, Kim 2022, Korten 2022, Martin 2021, Martin 2022, Miller 2022, PROMISE (NCT04038047; publikacje: Nichols 2021 i Nichols 2021a), O'Connor 2021, O'Shea 2021, Pallenberg 2021, Petersen 2021, Scully 2021, Sosinski 2021, Stapleton 2022, Stylemans 2022, Taylor-Cousar 2021, ██████████ (██████████), Welsner 2022, Westhölter 2022 oraz Wucherpennig 2022</p>

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



5 Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs Placebo + IVA + TEZ + SoC; populacja homozygot F/F w wieku ≥ 12 lat – porównanie bezpośrednie

5.1 Opis metodyki włączonych badań

Odnaleziono 3 próby kliniczne z randomizacją, porównujące terapię trójlekową ELX/TEZ/IVA z terapią dwulekową TEZ/IVA, w populacji o genotypie F/F oraz wieku przynajmniej 12 lat: *AURORA F/F* (VX17-445-103, publikacja *Heijerman 2019*), *Keating 2018* (publikacja *Keating 2018*) oraz *KEPLER* (VX18-445-109, publikacja *Sutharsan 2021*). W badaniu *Keating 2018* uwzględniono także chorych heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu *CFTR* (populacja F/MF, w której ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC porównywano z PBO +SoC), jednak szczegółowe informacje o tej populacji, jak i wynikach w niej uzyskanych przedstawiono w osobnym rozdziale poświęconym opisowi wyników badań w tej populacji. Dodatkowo, w badaniu tym uwzględniono również ramię, w którym stosowano nowy lek o nazwie kodowej VX-561, który nie były przedmiotem niniejszej analizy i nie przedstawiono wyników dla tego ramienia.

Wszystkie odnalezione badania były wieloośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, przy czym badania *AURORA F/F* oraz *KEPLER* były próbami klinicznymi III fazy, natomiast badanie *Keating 2018* – próbą kliniczną II fazy. Szczegóły odnośnie metodyki tych badań podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 9. Charakterystyka metodyki badań *AURORA F/F*, *Keating 2018* oraz *KEPLER*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; populacja F/F w wieku ≥12 lat.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>AURORA F/F</i> [NCT03525548, VX17-445-103] (<i>Heijerman 2019</i> , <i>Majoor 2020</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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Keating 2018</i> [NCT03227471, VX16-445-001] (<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>KEPLER</i> [NCT04105972, VX18-445-109] (<i>Sutharsan 2021</i>)	<i>superiority</i>	IIA 5/5 (R: 2, B: 2, W: 1)	24 tyg. leczenia + 4 tyg. obserwacji w kierunku bezpieczeństwa [^]	tak	87 vs 88	mITT	35 (4 kraje)	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 (poprzedzał ją 4-tygodniowy okres skryningu).

W każdym z trzech badań założono hipotezę *superiority*, a analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa prowadzono w zmodyfikowanej populacji ITT (mITT), obejmującej pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przepisanej terapii (w badaniu *Keating 2018* wymagano dodatkowo potwierdzonego statusu homozygoty F/F, z uwagi na możliwość określenia tego statusu już po włączeniu do badania). W każdym z badań przez pierwsze 4 tygodnie pacjenci otrzymywali terapię dwulekową TEZ/IVA, aby zapewnić podobne początkowe warunki badania, a następnie pacjentów leczono przydzieloną terapią przez 4 tygodnie (badania *AURORA F/F* oraz *Keating 2018*) lub 24 tygodnie (*KEPLER*). Po zakończeniu leczenia pacjenci obserwowani byli jeszcze przez dodatkowe 4 tygodnie w kierunku oceny bezpieczeństwa. Każda z rozpatrywanych prób była badaniem wieloośrodkowym, ale w przypadku *Keating 2018* nie sprecyzowano liczby ośrodków – w dwóch pozostałych badaniach pacjentów analizowano w ramach kilkudziesięciu placówek w 4 krajach. Każde z badań było sponsorowane przez firmę *Vertex Pharmaceuticals Incorporated*.

Badania *AURORA F/F* oraz *KEPLER* były stosunkowo dużymi próbami, uwzględniając odpowiednio 107 oraz 175 pacjentów, natomiast w próbie *Keating 2018* uwzględniono jedynie 28 chorych, przy czym w grupie kontrolnej (terapii dwulekowej TEZ/IVA) – jedynie 7 chorych. Przepływ pacjentów w ramach analizowanych badań podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przepływ chorych w badaniach *AURORA F/F*, *Keating 2018* oraz *KEPLER*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

Badania	Informacje o przepływie pacjentów
<i>AURORA F/F</i>	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 przepisanej

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badania	Informacje o przepływie pacjentów
	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
<i>Keating 2018</i>	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.
<i>KEPLER</i>	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 przepisanej terapii 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.

Jak zaznaczono powyżej, w analizowanych badaniach ocenę prowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przepisanej terapii (zmodyfikowana populacja ITT – mITT). W praktyce, w badaniach *Keating 2018* oraz *KEPLER* wszyscy chorzy poddani randomizacji otrzymali przypisaną terapię, więc w rzeczywistości oceniana populacja tych badań odpowiada klasycznie definiowanej populacji ITT, natomiast w badaniu *AURORA F/F* tylko 1 (0,9%) chory nie otrzymał przypisanego leczenia. W badaniu *AURORA F/F* wszyscy pacjenci uwzględnieni w analizowanej populacji mITT ukończyli 4-tygodniowy okres leczenia. 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 *KEPLER* było to 2 (2,3%) chorych w grupie terapii trójlekowej, oraz 1 (1,1%) chory w grupie terapii dwulekowej.

W badaniach *AURORA F/F* oraz *KEPLER* 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 uzyskały 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. Dodatkowo, w

analizowanych badaniach oceniono również ryzyko wystąpienia błędów systematycznych, które oszacowano przy pomocy narzędzia ROB2 organizacji *Cochrane Collaboration* (Sterne 2019, Higgins 2022). Wyniki tej oceny podsumowano skrótowo w tabeli poniżej, natomiast pełną ocenę przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

Tabela 11. Podsumowanie oceny RoB2 badań *AURORA F/F*, *Keating 2018* oraz *KEPLER*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
AURORA F/F						
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
KEPLER						
Bezwzględna zmiana należnej wartości FEV1 (ppFEV1) po 4 tygodniach leczenia	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Zmiany wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Infekcyjne zaostrzenia płucne	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
AEs ogółem	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Wszystkie analizowane badania zostały opisane jako próby kliniczne z randomizacją i sprecyzowano, że randomizację przeprowadzono przy pomocy interaktywnego systemu sieciowego, a proces randomizacji przeprowadziła niezależna, zewnętrzna firma. Randomizację przeprowadzono w stosunku 1:1 – wyjątek stanowiło badanie *Keating 2018*, gdzie randomizację przeprowadzono w stosunku 3:1. W badaniach tych ryzyko powstania błędu systematycznego wynikającego z nieprawidłowości procesu randomizacji uznano za niskie.

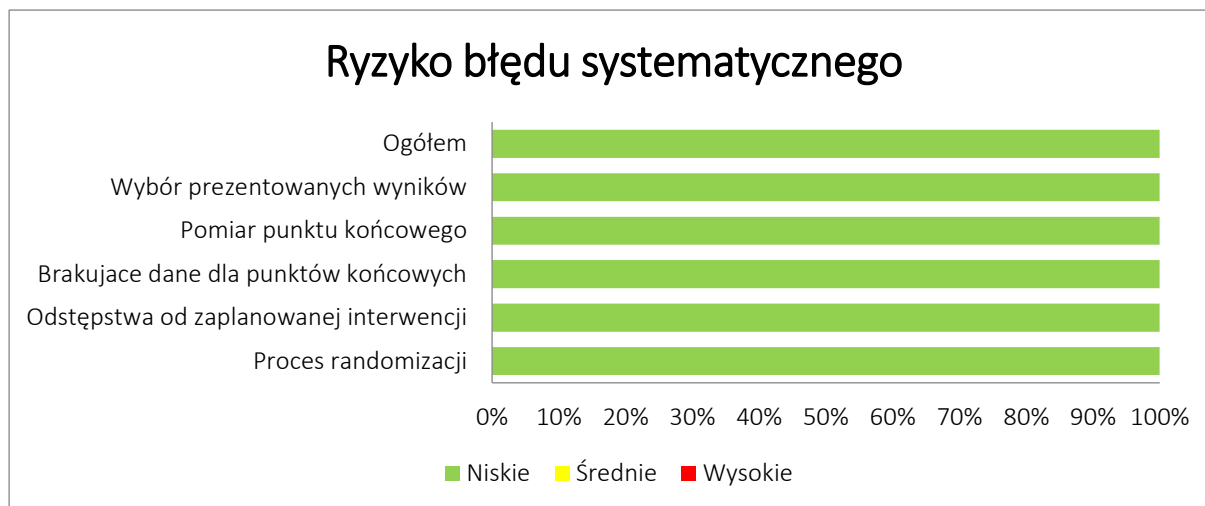
Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od zaplanowanej interwencji w większości analizowanych badań uznano za niskie – w każdej z analizowanych prób założono co prawda, że ocena skuteczności klinicznej będzie prowadzona wśród chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leczenia, jednak w praktyce albo wszyscy chorzy (*Keating 2018, KEPLER*), albo znaczna większość (98,9% w *AURORA F/F*) pacjentów biorących udział w badaniu otrzymała leczenie.

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 badaniach 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 zmniejszyło 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 2. Podsumowanie oceny RoB2 w badaniach *AURORA F/F*, *Keating 2018* oraz *KEPLER*; *ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC*; populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Kryteria włączenia do poszczególnych badań w dużej mierze były zgodne (a w przypadku prób *AURORA F/F* oraz *KEPLER* zastosowano w zasadzie ten sam zestaw kryteriów włączenia/wykluczenia) – w każdym uwzględniono pacjentów ze stabilną mukowiscydozą. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia ocenianych badań podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 12. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach *AURORA F/F*, *Keating 2018* oraz *KEPLER*; *ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC*; populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

Badanie	Kryterium
Kryteria włączenia	
Jednostka chorobowa	
<i>AURORA F/F</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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*

Badanie	Kryterium
	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)
<i>KEPLER</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
Czynność układu oddechowego	
<i>AURORA F/F</i>	<ul style="list-style-type: none"> 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>Keating 2018</i>	<ul style="list-style-type: none"> Wartość należna FEV1 $\geq 40\%$ do $\leq 90\%$
<i>KEPLER</i>	<ul style="list-style-type: none"> Wartość należna FEV1 $\geq 40\%$ do $\leq 90\%$, ustalona względem wieku, płci oraz wzrostu pacjenta według metod GLI (ang. <i>Global Lung Function Initiative</i>); pomiary spirometryczne musiały spełniać wytyczne ATS/ERS (ang. <i>American Thoracic Society/European Respiratory Society</i>)
Pozostałe kryteria włączenia	
<i>AURORA F/F</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>KEPLER</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
Kryteria wykluczenia	
Schorzenia współistniejące lub stany kliniczne	
<i>AURORA F/F</i>	<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 żyłę wrotnej Przeszczep narządów lub przeszczep hematologiczny Nadużywanie alkoholu lub używanie narkotyków w ciągu roku poprzedzającego badanie, w tym stosowanie kanabinoidów, kokainy oraz opiatów

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*

Badanie	Kryterium
	<ul style="list-style-type: none"> • Obecność choroby nowotworowej, z wyjątkiem raka kolczystokomórkowego skóry, raka podstawno-komórkowego 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: • 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. niezżyt żołądka i jelit) w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką TEZ/IVA w ramach terapii wstępnej
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 narządów 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
KEPLER	<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 narządów 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 podstawno-komórkowego 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: • Brak dodatniego wyniku testu posiewowego w ciągu 12 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu

Badanie	Kryterium
	<ul style="list-style-type: none"> • 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. niezżyt żołądka i jelit) w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką TEZ/IVA w ramach terapii wstępnej
Stosowanie dodatkowego leczenia/udział w innym badaniu	
<i>AURORA F/F</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>KEPLER</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
Wyniki badań laboratoryjnych	
<i>AURORA F/F</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>KEPLER</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
Pozostałe kryteria wykluczenia	
<i>AURORA F/F</i>	<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 osoczem) oraz w momencie rozpoczęcia terapii TEZ/IVA (test z moczem) ▪ 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:

Badanie	Kryterium
	<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
<i>Keating 2018</i>	<ul style="list-style-type: none"> Nadużywanie alkoholu lub używanie narkotyków Ciąża lub karmienie piersią
<i>KEPLER</i>	<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

W badaniach *AURORA F/F* oraz *KEPLER* wymagano, by chorzy byli homozygotami względem delekcji F508del w genie CFTR (populacja F/F) – z kolei w próbie *Keating 2018* uwzględniano pacjentów zarówno ze statusem homozygoty, jak i heterozygoty (populacja F/MF. W analizowanych badaniach wymagano, by wartość natężonej objętości wydechowej należnej dla płci, wieku oraz wzrostu (ppFEV1) mieściła się w zakresie od $\geq 40\%$ do $\leq 90\%$. W badaniu *Keating 2018* uwzględniono jedynie dorosłych pacjentów – w wieku 18 lat lub więcej, natomiast w dwóch pozostałych badaniach uwzględniono pacjentów w wieku 12 lat lub więcej. W każdym z badań uwzględniono zarówno mężczyzn, jak i kobiety.

Kryteria wykluczenia 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.

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej podsumowano wybrane (prezentowane w każdym z ocenianych badań) charakterystyki wyjściowe pacjentów.

Tabela 13. Zestawienie wybranych charakterystyk wyjściowych w ramionach badań *AURORA F/F*, *Keating 2018* oraz *KEPLER*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

Badanie	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	TEZ/IVA+SoC
Liczba ocenianych pacjentów		
<i>AURORA F/F</i>	55	52
<i>Keating 2018</i>	21	7
<i>KEPLER</i>	87	88
Średni wiek (SD) [lata]		
<i>AURORA F/F</i>	28,8 (11,5) Wiek ≥ 18 lat: 39 (71%)	27,9 (10,8) Wiek ≥ 18 lat: 38 (73%)
<i>Keating 2018</i>	29,9 (7,6) Wiek ≥ 18 lat: 21 (100%)	27,9 (8,0) Wiek ≥ 18 lat: 7 (100%)
<i>KEPLER</i>	27,9 (11,8) Wiek ≥ 18 lat: 62 (71%)	27,8 (11,0) Wiek ≥ 18 lat: 61 (69%)
Płeć męska, n (%)		
<i>AURORA F/F</i>	24 (44%)	24 (46%)
<i>Keating 2018</i>	12 (57%)	6 (86%)
<i>KEPLER</i>	44 (50,6%)	43 (48,9%)
Wyjściowa wartość należytnej FEV₁, średnia (SD) [%]		
<i>AURORA F/F</i>	61,6 (15,4)	60,2 (14,4)
<i>Keating 2018</i>	60,0 (15,1)	62,8 (13,2)
<i>KEPLER</i>	63,0 (16,7)	64,2 (15,1)
Wyjściowe stężenie chlorków w pocie, średnia (SD) [mmol/l]		
<i>AURORA F/F</i>	91,4 (11,0)	90,0 (12,3)
<i>Keating 2018</i>	92,7 (11,1)	99,5 (9,0)
<i>KEPLER</i>	89,0 (12,2)	89,8 (11,7)
Wyjściowy wynik domeny objawów oddechowych CFQ-R, średnia (SD) [punkty]		
<i>AURORA F/F</i>	70,6 (16,2)	72,6 (17,9)
<i>Keating 2018</i>	71,2 (17,3)	73,0 (22,3)

Badanie	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	TEZ/IVA+SoC
KEPLER	71,2 (19,6)	73,1 (17,6)

Średni wiek pacjentów uwzględnionych w poszczególnych ramionach ocenianych badań był zbliżony i mieścił się w granicach około 28-30 lat, pomimo różnic w kryteriach włączenia pacjentów względem wieku – w próbach *AURORA F/F* oraz *KEPLER* uwzględniono pacjentów w wieku 12 lat lub więcej, natomiast w badaniu *Keating 2018* uwzględniono dorosłych chorych (18 lat lub więcej). W badaniach *AURORA F/F* oraz *KEPLER* udział osób poszczególnych płci był dobrze zbalansowany pomiędzy grupami – jedynie w próbie *Keating 2018*, gdzie grupa kontrolna była bardzo mało liczna (7 osób), obserwowano znaczne dysproporcje w odsetku pacjentów płci męskiej: 57% vs 86%.

Wyjściowa wartość odsetka należnej FEV1 była za to bardzo zbliżona w analizowanych badaniach i ocenianych ramionach (60-64%), podobnie wyjściowe stężenie chlorków w pocie było zbliżone pomiędzy badaniami, wynosząc od 89 mmol/l do około 100 mmol/l. Podobnie, wyjściowy wynik domeny objawów oddechowych kwestionariusza CFQ-R był zbliżony w analizowanych badaniach, wynosząc od około 70 punktów do 73 punktów.

5.2.3 Zgodność populacji analizowanych badań z proponowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna

W tabeli poniżej zestawiono kryteria włączenia przedstawione w projekcie wnioskowanego programu lekowego oraz te wyszczególnione we włączonych badaniach klinicznych (*AURORA F/F*, *Keating 2018*, *KEPLER*), w celu określenia wiarygodności zewnętrznej badań (zgodności kryteriów włączenia do badań z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego). Z uwagi na niemal identyczne kryteria włączenia i włączenia w badaniach *AURORA F/F* oraz *KEPLER*, nie duplikowano tych danych a badania rozpatrywano łącznie.

Tabela 14. Zestawienie kryteriów włączenia pacjentów do proponowanego programu lekowego z głównymi kryteriami selekcji do badań *AURORA F/F*, *KEPLER* oraz *Keating 2018*, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

Program lekowy [^]	<i>AURORA F/F/KEPLER</i>	<i>Keating 2018</i>	Komentarz
Kryteria włączenia			
Jednostka chorobowa			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ potwierdzone rozpoznanie mukowiscydozy ▪ co najmniej jedna mutacja F508del genu <i>CFTR</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 	<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) 	<p style="text-align: center;">KRYTERIA ZGODNE</p> <p>W ramach porównania pośredniego rozpatrywano chorych homozygotycznych względem mutacji F508del (populacja F/F)</p> <p>Zarówno w programie, jak i w analizowanych badaniach uwzględniono takich pacjentów – stanowili oni całą badaną populację lub jedną z podgrup i w każdym z analizowanych badań autorzy podali osobno wyniki dla tej populacji.</p>
Wiek			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek co najmniej 6 lat 	<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 	<p style="text-align: center;">KRYTERIA CZĘŚCIOWO ZGODNE</p> <p>Kryterium włączenia dotyczące wieku częściowo różni się w poszczególnych badaniach oraz w programie lekowym. W programie kwalifikowani są pacjenci w wieku co najmniej 6 lat. W opisywanych badaniach uwzględniano ogólnie pacjentów w wieku 12 lat lub więcej, co stanowiło zawężenie w stosunku do programu lekowego</p>
Wyniki spirometrii			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ nie przedstawiono kryteriów odnośnie wyniku spirometrii 	<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 $\leq 90\%$ 	<p style="text-align: center;">KRYTERIA CZĘŚCIOWO ZGODNE</p> <p>W próbach <i>Keating 2018</i>, <i>AURORA F/F</i>, <i>KEPLER</i> kryterium włączenia stanowił wynik FEV1 40-90%. We wnioskowanym programie lekowym nie przedstawiono powyższego kryterium.</p>

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*

Program lekowy [^]	AURORA F/F/KEPLER	Keating 2018	Komentarz
Inne			
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 </div> <div style="width: 45%;"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 </div> </div> <div style="text-align: right; margin-top: 10px;"> <p>KRYTERIA CZĘŚCIOWO ZGODNE</p> <p>We włączonych badaniach zastosowano dodatkowe kryteria uwzględniające masę ciała/BMI, gotowość pozostania na ustalonej dawce leczenia stosowanego w terapii mukowiscydozy oraz wyrażenie zgody na udział w badaniu.</p> <p>Dodatkowe kryteria przedstawione we wnioskowanym programie lekowym różnią się od powyższych. Wymagana jest regularna opieka ośrodka specjalizującego się w mukowiscydozie oraz pozytywna opinia minimum 2 lekarzy.</p> </div>			
Kryteria wyłączenia			
Schorzenia współistniejące lub stany kliniczne			
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ciężka niewydolność wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) ▪ stan po przeszczepieniu narządu ▪ dziedziczna nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy (typu Lapp) lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy ▪ nadwrażliwość na iwakaftor, tezaftor, eleksaftor, lub jakąkolwiek substancję pomocniczą zawartą w leku </div> <div style="width: 45%;"> <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: klinicznie istotna marskość wątroby z lub bez nadciśnienia w żyły wrotnej; przeszczep narządów 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 </div> </div> <div style="text-align: right; margin-top: 10px;"> <p>KRYTERIA CZĘŚCIOWO ZGODNE</p> <p>Schorzenia współistniejące uniemożliwiające włączenie do programu lekowego uwzględniają ciężką niewydolność wątroby, stan po przeszczepieniu narządu, dziedziczną nietolerancję galaktozy, niedobór laktazy lub zespół złego wchłaniania oraz nadwrażliwość na lek. Ciężkie schorzenia wątroby stanowiły kryterium wyłączenia z badania we wszystkich uwzględnionych próbach klinicznych. Podobnie, stan po przeszczepieniu narządów (w tym w szczególności płuc) uniemożliwiał przystąpienie do prób klinicznych. Wśród innych schorzeń wykluczających możliwość włączenia do badań nieuwzględnionych w programie lekowym były ostre zakażenia szczególnie dotyczące układu oddechowego. Ponadto, w badaniu <i>Keating 2018</i> wykluczano pacjentów z hemolizą w wywiadzie, występowaniem czynników ryzyka choroby <i>Torsade de pointes</i>, ostrymi schorzeniami niezwiązanymi z mukowiscydozą, które pojawiły się w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką leków stosowanych w badaniach, niedoborem</p> </div>			

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Program lekowy [^]	AURORA F/F/KEPLER	Keating 2018	Komentarz
	<p>ciągu 28 dni przed pierwszą dawką TEZ/IVA w ramach terapii wstępnej</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>) – 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. nieżyt żołądka i jelit) w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką TEZ/IVA w ramach terapii wstępnej 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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>glukozy-6-fosforanowej oraz odstępem QTc > 450 ms.</p>

Stosowanie dodatkowego leczenia/udział w innym badaniu

<ul style="list-style-type: none"> ▪ konieczność stosowania silnych induktorów izoenzymu CYP3A takich jak: ryfampicyna, ryfabutyna, fenobarbital, karbamazepina, fenytoina i ziele dziurawca 	<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 ▪ wcześniejszy udział w badaniu eksperymentalnego leku innego niż modulatory CFTR, w ciągu ostatnich 28 dni 	<p>KRYTERIA CZĘŚCIOWO ZGODNE</p> <p>Stosowanie silnych induktorów izoenzymu CYP3A stanowi kryterium wykluczenia z programu lekowego. W przypadku analizowanych badań klinicznych kryteria wyłączenia były zgodne pomiędzy próbami i uwzględniały: udział w innym badaniu oceniającym lek inny niż modulator białka CFTR produkcji firmy Vertex oraz stosowanie zabronionych w protokole terapii.</p>
---	---	---

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Program lekowy [^]	AURORA F/F/KEPLER	Keating 2018	Komentarz
Wyniki badań laboratoryjnych			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ w przypadku aktywności ALAT lub AspAT >5 × GGN [górną granicę normy] bądź z aktywnością ALAT lub AspAT >3 × GGN przy stężeniu bilirubiny >2 × GGN 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych: Hemoglobina < 10 g/dl; Całkowita bilirubina ≥ 2 × GGN; Aktywność ALT, AST, GGTP ≥ 3 × 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 ≥ 2 × GGN; Aktywność ALT, AST, GGTP ≥ 3 × GGN; Wskaźnik przesączania kłębuszkowego ≤ 50 ml/min/1,73 m² 	<p style="text-align: center;">KRYTERIA CZĘŚCIOWO ZGODNE</p> <p>Zarówno w programie lekowym jak i w analizowanych badaniach kryterium wykluczenia z udziału były wyniki badań laboratoryjnych przekraczające normy dotyczące czynności wątroby. W przypadku programu lekowego uzyskanie aktywności ALAT lub AspAT > 5 × GGN lub ALAT lub AspAT > 3 GGN przy jednoczesnym stężeniu bilirubiny > 2 × GGN uniemożliwiały włączenie do programu lekowego. Zbliżone kryteria wyłączenia z powodu zaburzeń funkcjonowania wątroby zostały przedstawione w pozostałych badaniach: całkowite stężenie bilirubiny ≥ 2 × GGN i aktywność ALT, AST, GGTP ≥ 3 × GGN. W analizowanych próbach klinicznych przedstawiono ponadto dodatkowe kryteria wykluczenia w tym dotyczące zaburzeń czynności nerek oraz stężenia hemoglobiny.</p>
Pozostałe kryteria			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ciąża, planowanie ciąży oraz karmienie piersią po rozważeniu korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki ▪ brak zgody na monitorowanie efektów klinicznych leczenia na podstawie danych zebranych przez świadczeniczkę lub płatnika w systemach informatycznych 	<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 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 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nadużywanie alkoholu lub używanie narkotyków ▪ ciąża lub karmienie piersią 	<p style="text-align: center;">KRYTERIA CZĘŚCIOWO ZGODNE</p> <p>Kryterium wykluczenia dotyczące ciąży, planowania ciąży oraz karmienia piersią jest zawarte w programie lekowym oraz we wszystkich badaniach. Ponadto, z programu lekowego dyskwalifikowani są również chorzy niewyrażający zgody na monitorowanie efektów klinicznych leczenia. Dodatkowym kryterium uniemożliwiającym przystąpienie do badania w próbie <i>Keating 2018</i> było nadużywanie alkoholu lub używanie narkotyków.</p>

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

CFTR – gen mukowiscydowego przeźłonowego 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 iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor z iwakaftorem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Kryteria włączenia dotyczące jednostki chorobowej w analizowanych badaniach są spójne z kryteriami zaproponowanymi we wnioskowanym programie lekowym. W obu przypadkach włączani są chorzy z mukowiscydozą, którzy mieli przynajmniej jedną mutację F508del, a więc populacja poddana ocenie w ramach porównania pośredniego (genotyp F/F) spełniała ten warunek. W badaniach *AURORA F/F* oraz *KEPLER* wymagano, by chorzy mieli status homozygoty względem delecji F508del w genie CFTR (populacja F/F) – z kolei w próbie *Keating 2018* uwzględniano pacjentów zarówno ze statusem homozygoty, jak i heterozygoty (populacja F/MF). Ocena w populacji F/MF nie była rozpatrywana w tym porównaniu pośrednim (wyniki takiej oceny przedstawiono w osobnym rozdziale), ale w każdym z analizowanych badań przedstawiono osobno wyniki dla populacji F/F i to one zostały wykorzystane w ramach prowadzonych obliczeń. Ogółem, w badaniach uwzględniono pacjentów, którzy mieli delecję F508del w przynajmniej jednym allelu genu CFTR, a więc populację zgodną z zapisami proponowanego programu lekowego.

Wśród kryteriów włączenia wyróżniano również wiek. W założeniach programu lekowego ustalono wiek kwalifikowanych pacjentów na przynajmniej 6 lat. W badaniach *AURORA F/F* oraz *KEPLER* włączono chorych w wieku co najmniej 12 lat, natomiast w *Keating 2018* kryterium włączenia do badania spełniali chorzy w wieku co najmniej 18 lat. W porównaniu z programem lekowym analizowane badania oceniały więc nieco węższą podgrupę chorych. Należy jednak zaznaczyć, że Wnioskodawca dostarczył dodatkowe analizy, pozwalające na porównawczą analizę skuteczności terapii trójlekowej wśród chorych o genotypie F/F w wieku 6-11 lat, co łącznie z analizą w niniejszym rozdziale pokrywa całą populację potencjalnie uwzględnianą w programie lekowym – ponadto, odnaleziono również badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, które również oceniały populacje w wieku przynajmniej 6 lat.

We wnioskowanym programie lekowym nie przedstawiono kryterium wyników badania spirometrycznego. Z kolei, w analizowanych próbach klinicznych wyróżniono konieczność osiągnięcia FEV1 w zakresie 40-90%. Wśród dodatkowych kryteriów włączenia w badaniach przedstawiono masę ciała/BMI oraz gotowość do pozostania na ustalonej dawce leczenia stosowanego w terapii mukowiscydozy. We wnioskowanym programie lekowym nie zawarto takich kryteriów.

Kryteria wykluczenia były zawarte we wszystkich próbach. Wśród kryteriów wykluczenia z programu lekowego oraz badań klinicznych wyodrębniono kategorie dotyczące schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych, stosowania dodatkowego leczenia/udziału w innym badaniu, wyników badań laboratoryjnych oraz pozostałe.

Schorzenia współistniejące uniemożliwiające udział w programie lekowym uwzględniały występowanie ciężkiej niewydolności wątroby, stan po przeszczepieniu narządu, dziedziczną nietolerancję galaktozy, niedobór laktazy lub zespół złego wchłaniania oraz nadwrażliwość na lek. Zbliżone kryteria wykluczenia przedstawiono w analizowanych badaniach klinicznych. Ciężkie schorzenia wątroby dyskwalifikowały z włączenia do wszystkich prób klinicznych. Podobnie, stan po przeszczepieniu narządu (w tym w szczególności płuc) uniemożliwiał przystąpienie do badań. Wśród pozostałych warunków wykluczających włączenie do prób klinicznych, które nie zostały przedstawione w kryteriach programu lekowego wyróżniono występowanie ostrych zakażeń, szczególnie w obrębie dróg oddechowych. Ponadto, w próbie *Keating 2018* wykluczano pacjentów z hemolizą w wywiadzie, występowaniem czynników ryzyka choroby *Torsade de Pointes* oraz ostrymi schorzeniami niezwiązanymi z mukowiscydozą, które pojawiły się 14 dni przed pierwszą dawką leków stosowanych w badaniach. Pacjenci z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej również nie mogli przystąpić do powyższego badania. W próbie *Keating 2018* jednym z kryteriów wykluczenia było stwierdzenie czasu trwania odstępu QTc > 450 ms.

Kryterium wykluczenia z programu lekowego jest konieczność stosowania silnych induktorów izoenzymu CYP3A, wśród których wyróżniono ryfampicynę, ryfabutyne, fenobarbital, karbamazepinę, fenytoinę oraz ziele dziurawca. W badaniach *AURORA F/F* oraz *KEPLER* kryterium uniemożliwiającym przystąpienie do badania było stosowanie zabronionych terapii wyróżnionych w protokole. Pacjenci nie mogli uczestniczyć jednocześnie w innych badaniach klinicznych oceniających modulatory CFTR, a w przypadku udziału w takim badaniu wymagano określonego okresu wmywania (do 30 dni lub 5 okresów półtrwania otrzymywanego leku, którekolwiek było dłuższe).

W programie lekowym oraz w większości analizowanych badań klinicznych wyodrębniono kryteria dotyczące wyników badań laboratoryjnych wskazujące na zaburzenia czynności poszczególnych narządów. W programie lekowym dyskwalifikowano pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w przypadku stwierdzenia aktywności AlAT lub AspAT > 5 x GGN lub AlAT lub AspAT > 3 x GGN przy jednoczesnym stężeniu bilirubiny > 2 x GGN. Zaburzenia czynności wątroby stanowiły kryterium wykluczenia w badaniach klinicznych, a punkty odcięcia oraz analizowane parametry były zbliżone do uwzględnionych w programie lekowym. W analizowanych próbach klinicznych kryteria zaburzeń czynności wątroby uwzględniały: stężenie bilirubiny $\geq 2 \times$ GGN oraz aktywność ALT, AST, GGTP $\geq 3 \times$ GGN. W badaniach przedstawiono również kryteria wykluczenia uwzględniające zaburzenia funkcjonowania nerek oraz stężenie hemoglobiny. W ocenianych próbach dyskwalifikowano chorych ze stężeniem hemoglobiny < 10

g/dl. Pacjenci z wynikiem oceny wskaźnika przesączania kłębuszkowego na poziomie $\leq 50/45$ ml/min/1,73 m² (w zależności od wieku) nie mogli przystąpić do ocenianych badań.

Wśród pozostałych kryteriów wykluczenia w każdym badaniu klinicznym oraz we wnioskowanym programie lekowym pojawia się ciąża, planowanie ciąży oraz karmienie piersią. Ponadto, do badań klinicznych nie włączano również pacjentów nadużywających alkohol oraz używających narkotyków.

Podsumowując, należy uznać, że włączone badania przedstawiają wiarygodną zewnętrzną populację, reprezentatywną dla chorych mogących potencjalnie uczestniczyć w planowanym programie lekowym.

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

W analizie uwzględniono trzy badania: *AURORA F/F*, *Keating 2018* oraz *KEPLER*. W każdym z nich 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 zostały przedstawione w osobnym rozdziale niniejszej analizy poświęconym takiemu porównaniu. Szczegóły odnośnie do interwencji zastosowanych w każdym z tych badań podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 15. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniach *AURORA F/F*, *Keating 2018* oraz *KEPLER*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

Badanie	Interwencja	Kontrola	Dodatkowe informacje
<i>AURORA F/F</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 (trzykrotna 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 tabletki raz dziennie, rano ▪ Iwakaftor 150 mg, podawane w postaci 1 	<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 (poprzedzał ją 4-tygodniowy okres skryningu)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Interwencja	Kontrola	Dodatkowe informacje
		<p>tabletki wieczorem</p> <ul style="list-style-type: none"> Placebo (w celu utrzymania zaślepienia) 	
Keating 2018	<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 tezakafktorem 100 mg podawanym raz dziennie, oraz z iwakaftorem 150 mg podawanym co 12 godzin. 	<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 	<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 wyniki 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
	<p>Część druga – ocena w populacji F/F</p> <ul style="list-style-type: none"> ELX/TEZ/IVA + IVA + SoC: eleksakaftor 200 mg podawany raz dziennie w skojarzeniu z tezakafktorem 100 mg podawanym raz dziennie, oraz z iwakaftorem 150 mg podawanym co 12 godzin. 	<p>Część druga – ocena w populacji F/F</p> <ul style="list-style-type: none"> PBO + TEZ/IVA + SoC: tezakafktor 100 mg raz dziennie w skojarzeniu z iwakaftorem 150 mg podawanym co 12 godzin, placebo dopasowane do eleksakaftoru stosowanego w ramieniu interwencji 	
KEPLER	<p>Eleksakaftor/tezakafktor/iwakaftor + iwakaftor + standardowe postępowanie (ELX/TEZ/IVA + IVA + SoC)</p> <ul style="list-style-type: none"> Eleksakaftor 100 mg + tezakafktor 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>Tezakafktor/iwakaftor (PBO + TEZ/IVA + SoC)</p> <ul style="list-style-type: none"> Tezakafktor 100 mg + iwakaftor 150 mg (tabletkowa dwuskładnikowa) podawane jako 1 tabletkę raz dziennie, rano Iwakaftor 150 mg, podawane w postaci 1 tabletki wieczorem 	<ul style="list-style-type: none"> 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.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Interwencja	Kontrola	Dodatkowe informacje
		<ul style="list-style-type: none"> Placebo (w celu utrzymania zaślepienia) 	

Interwencje stosowane w ramieniu ELX/TEZ/IVA + IVA + SoC, obecnym w badaniach *AURORA F/F*, *Keating 2018* oraz *KEPLER* były zgodne pod względem sumarycznej dawki terapii trójlekowej – w badaniach pacjenci otrzymali eleksaftor w dawce 200 mg raz dziennie, w skojarzeniu z tezaftorem 100 mg również podawanym raz dziennie, oraz izakaftorem w dawce 150 mg podawanym co 12 godzin. W próbach *AURORA F/F* oraz *KEPLER* 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 *AURORA F/F* oraz *Keating 2018* trwało 4 tygodnie, natomiast w próbie *KEPLER* 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).

Komparator dla ocenianego skojarzenia stanowiło ramię TEZ/IVA w każdym z analizowanych badań, w ramach którego chorzy otrzymywali tezaftor w dawce 100 mg raz dziennie w skojarzeniu z iwakaftorem 150 mg podawanym co 12 godzin. Leczenie podawano co 4 tygodnie. We wszystkich trzech 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.

W badaniach dopuszczono standardowe leczenie (SoC) stosowane w ramach terapii mukowiscydozy, które było kontynuowane w trakcie terapii. W badaniach *AURORA F/F*, *Keating 2018* oraz *KEPLER* 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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*

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 przewlekłe, 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) przewlekłe, 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 chorzy stosujący takie leczenie powinni mieć wykonywane badania spirometryczne według odpowiednich zaleceń

5.4 Skuteczność kliniczna

W rozdziałach poniżej podsumowano wyniki oceny skuteczności klinicznej analizowanego porównania. W przypadku, gdy dane dla danego punktu końcowego były dostępne w przynajmniej 2 badaniach, przeprowadzano metaanalizę wyniku. Jeśli podano wystarczające dane wyjściowe (średnie, liczebności oraz SD) wykonywano metaanalizę na podstawie danych pierwotnych – gdy dostępne były jedynie miary efektu pomiędzy analizowanymi grupami, metaanalizę wykonywano przy pomocy metody odwrotnych wariancji. W przypadku braku SD dla określonej średniej, w pierwszej kolejności obliczano je z SE, jeśli było prezentowane – w dalszej kolejności (jeśli SE nie było prezentowane), starano się odtworzyć SE z prezentowanego przedziału ufności, a potem z tej wartości obliczano SD.

5.4.1.1 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 *AURORA F/F*, *Keating 2018* i *KEPLER*. Zwiększenie wyniku w ocenie

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

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 2022).

Tabela 16. Analiza bezwzględnej zmiany w jakości życia CFQ-R w obrębie domeny oddechowej w danym okresie obserwacji; badania *AURORA F/F*, *Keating 2018* oraz *KEPLER*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

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>AURORA F/F</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)	15,50 (-0,47; 31,47), p = 0,0571* [@]	
<i>KEPLER</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 *AURORA F/F* różnica obliczona metodą najmniejszych kwadratów na podstawie modelu efektów mieszanych dla powtarzających się pomiarów;

^{^^} wartość przekroczyła 4-punktową poprawę, która jest uznawany za minimalnie istotną klinicznie różnicę u chorych z mukowiscydozą i chorobą stabilną;

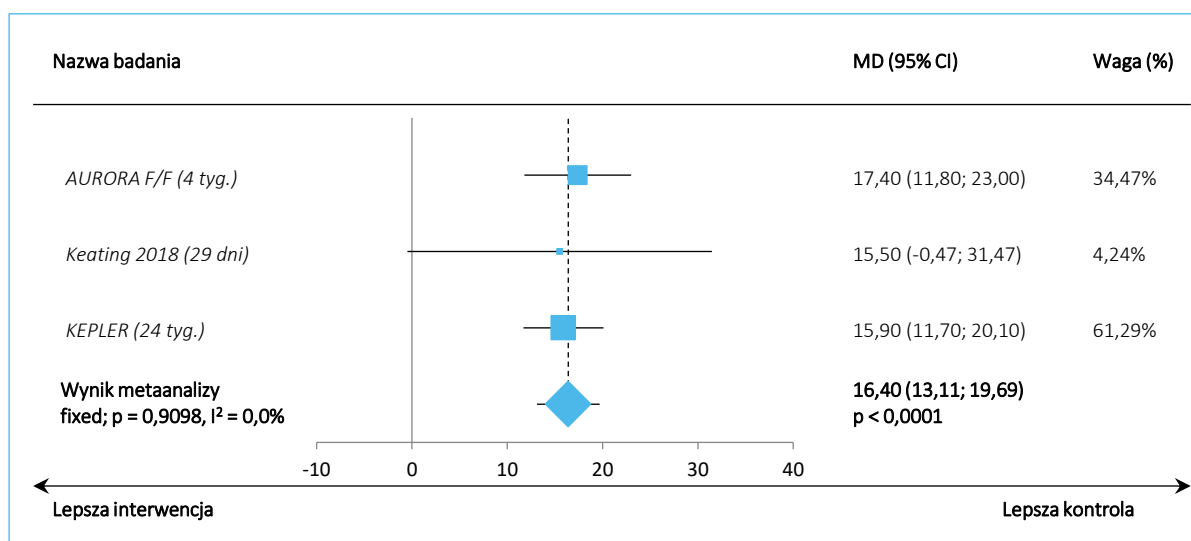
[@] MCID dla ocenianego punktu końcowego wynosi 4 pkt.; próg MCID został przekroczony;

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** 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 *AURORA F/F* i *KEPLER* 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 3. Ocena jakości życia CFQ-R – domena oddechowa; badania *AURORA F/F*, *Keating 2018* oraz *KEPLER*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



5.4.1.2 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 *AURORA F/F*. 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.

Tabela 17. Ocena jakości życia – poszczególne domeny CFQ-R; badania *AURORA F/F*, *Keating 2018* oraz *KEPLER*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

Badanie	Domena	MD (95% CI), p ^{^^} , ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC [pkt]
Populacja F/F		
<i>AURORA F/F</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)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Domena	MD (95% CI), p ^{^^} , ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC [pkt]
	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 ($p < 0,05$).

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

5.4.1.3.1 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 2022*).

Tabela 18. Ocena bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1 w danym okresie obserwacji; badania *AURORA F/F*, *Keating 2018* oraz *KEPLER*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

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>AURORA F/F</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[@]	10,16 (8,64; 11,67), p < 0,0001[@] Wynik metaanalizy: fixed; p = 0,9825, I ² = 0,0%
<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*[@]	
<i>KEPLER</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 *AURORA F/F* 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.

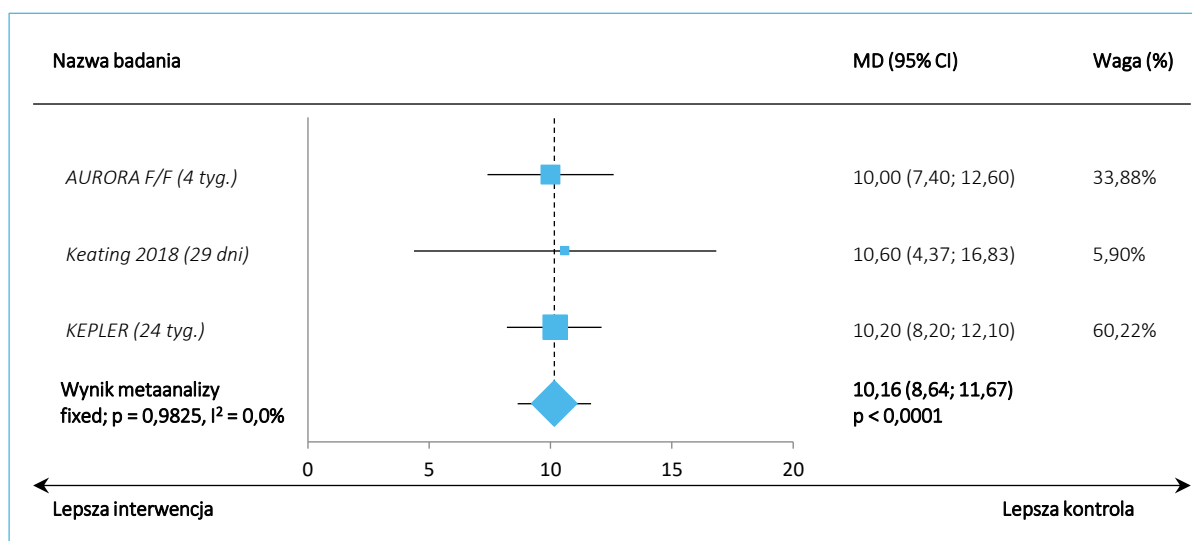
We wszystkich analizowanych badaniach odnotowano istotnie, o 10,0 p.p. w próbie *AURORA F/F*, o 10,6 p.p. w badaniu *Keating 2018* i o 10,2 p.p. w próbie *KEPLER*, większą poprawę ppFEV1 podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do leczenia PBO+TEZ/IVA+SoC, odpowiednio MD = 10,0 p.p. (95%

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

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 na 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 4. Ocena bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1; badania *AURORA F/F*, *Keating 2018* oraz *KEPLER*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



Dodatkowo w próbie *AURORA F/F* 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 znamiennej 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 19. Ocena bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1 w 4 tyg. w poszczególnych podgrupach; badania *AURORA F/F*, *Keating 2018* oraz *KEPLER*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

Badanie	Podgrupa	Liczba chorych (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC)	MD (95% CI) ^a [p.p.]
<i>AURORA F/F</i> ^a	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)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Podgrupa	Liczba chorych (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC)	MD (95% CI)^ [p.p.]
	< 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)
	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)

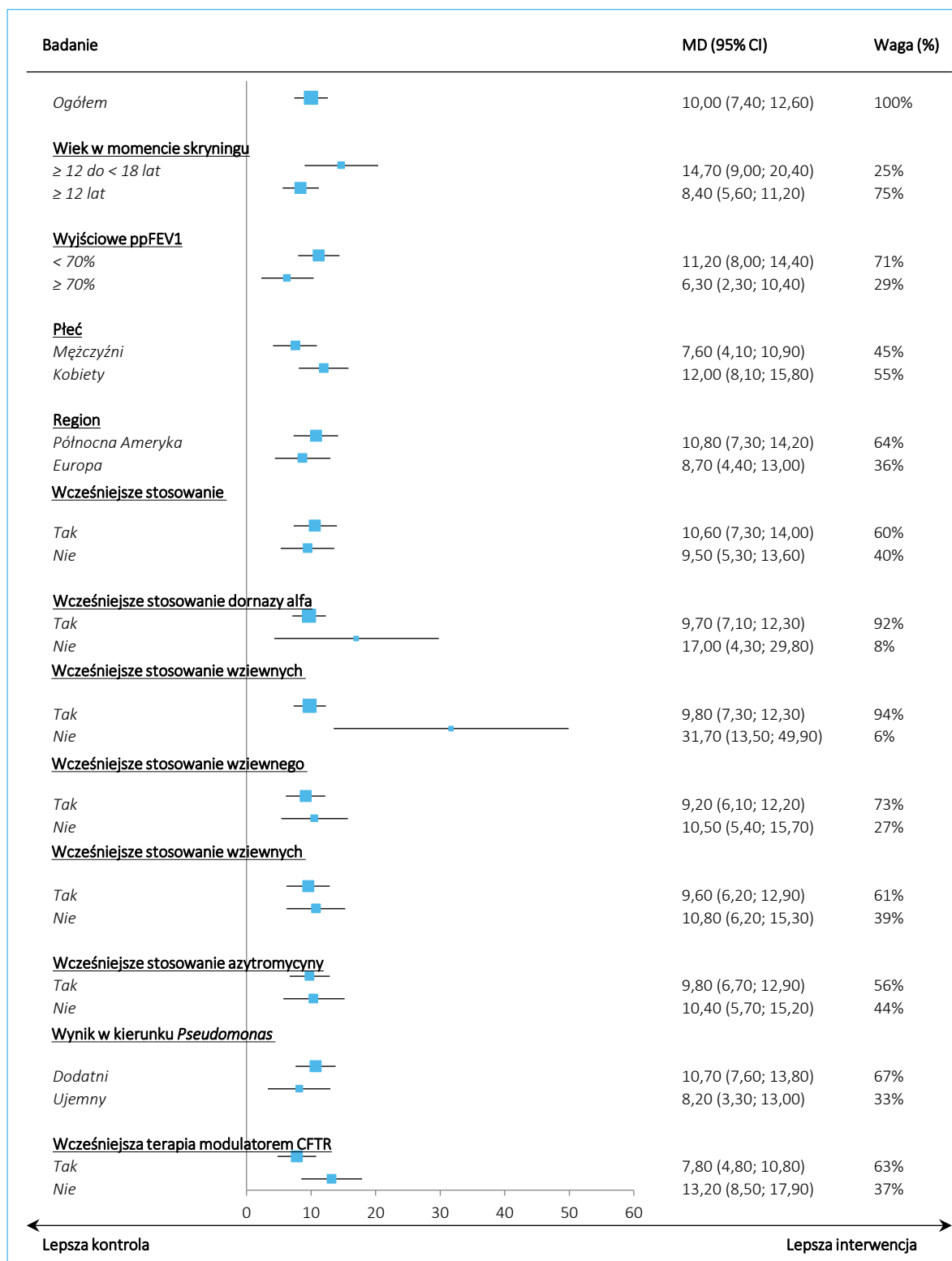
^ dane pochodzące z badania;

α dane z suplementu do publikacji Heijerman 2019.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Wykres 5. Ocena bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1 w 4 tyg. w poszczególnych podgrupach badania AURORA F/F, Keating 2018 oraz KEPLER; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

5.4.1.3.2 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 20. Ocena względnej [%] zmiany odsetka wartości należnej FEV1; badanie *Keating 2018*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

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)	17,80 (6,66; 28,94), p = 0,0017

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.4.1.4 Wydolność płuc – wartość FEV1 [litry]

5.4.1.4.1 Bezwzględna zmiana [litry]

Kolejna tabela przedstawia informacje na temat bezwzględnej zmiany natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) w badaniu *Keating 2018*.

Tabela 21. Ocena bezwzględnej zmiany FEV1 [litry]; badanie *Keating 2018*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

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.

5.4.1.4.2 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 22. Ocena względnej [%] zmiany FEV1 [litry]; badanie *Keating 2018*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

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.

5.4.1.5 Infekcyjne zaostrzenia płucne

W badaniach *AURORA F/F*, *Keating 2018* i *KEPLER* w ramach oceny bezpieczeństwa przedstawiono dane na temat infekcyjnych zaostrzeń płucnych w przebiegu mukowiscydozy (*infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis* lub w próbie *KEPLER exacerbation pulmonaire infectieuse*) – informacje te przedstawiono w niniejszym raporcie w ramach oceny skuteczności. Dane z analizowanych prób zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 23. Częstość infekcyjnych zaostrzeń płucnych; badania *AURORA F/F*, *Keating 2018* oraz *KEPLER*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

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>AURORA F/F</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	<u>0,31 (0,18; 0,55),</u> <u>p < 0,0001,</u>

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

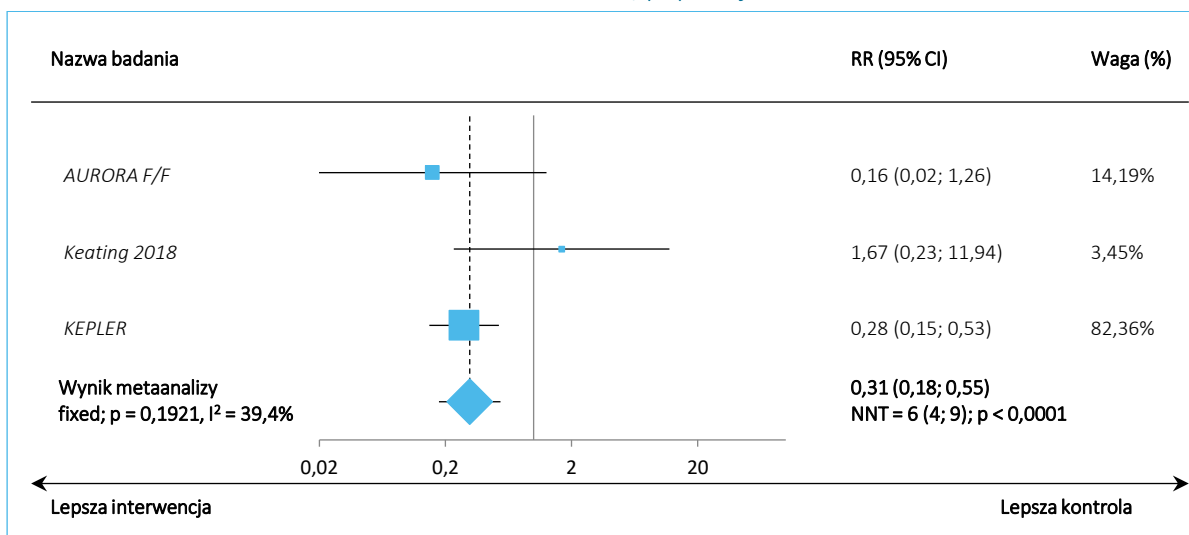
Badanie	Odsetek chorych z zaostrzeniami płucnymi (%)		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	Wynik metaanalizy RR (95% CI), p*
	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	PBO+TEZ/IVA+SoC			
<i>Keating 2018</i> (N = 21 vs N = 7)	5 (23,8%)	1 (14,3%)	1,67 (0,23; 11,94) p = 0,6112	0,10 (-0,22; 0,41) p = 0,5558	NNT = 6 (95% CI: 4; 9) Wynik metaanalizy: fixed; p = 0,1921, I ² = 39,4%
<i>KEPLER</i> (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	

* 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 *AURORA F/F* i *KEPLER* 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 *KEPLER* 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 6. Częstość infekcyjnych zaostrzeń płucnych; badania *AURORA F/F*, *Keating 2018* oraz *KEPLER*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥12 lat.



5.4.1.6 Wskaźnik BMI

Tabela poniżej prezentuje dane na temat zmiany wartości parametru BMI w badaniach *AURORA F/F* oraz *KEPLER* – 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 2022*).

Tabela 24. Ocena zmiany wartości parametru BMI; badania *AURORA F/F* oraz *KEPLER*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥12 lat.

Badanie	Okres obserwacji	Zmiana BMI (SD, 95% CI) [kg/m ²]		MD (95% CI), p	Wynik metaanalizy (MD [95% CI], 4 tyg. vs 24 tyg.), p
		ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	PBO+TEZ/IVA+SoC		
Populacja F/F					
<i>AURORA F/F</i> (N = 55 vs N = 52)	4 tyg.	bd.	bd.	0,60 (0,41; 0,79), p < 0,0001[^]@	<u>1,00 (0,18; 1,83)</u> p = 0,0167[@]
<i>KEPLER</i> (N = 61 vs N = 62)	24 tyg.	1,59 (1,33; 1,86)	0,15 (-0,11; 0,41)	1,44 (1,07; 1,81), p < 0,0001[@]	Wynik metaanalizy: random p = 0,0001 I ² = 93,6%

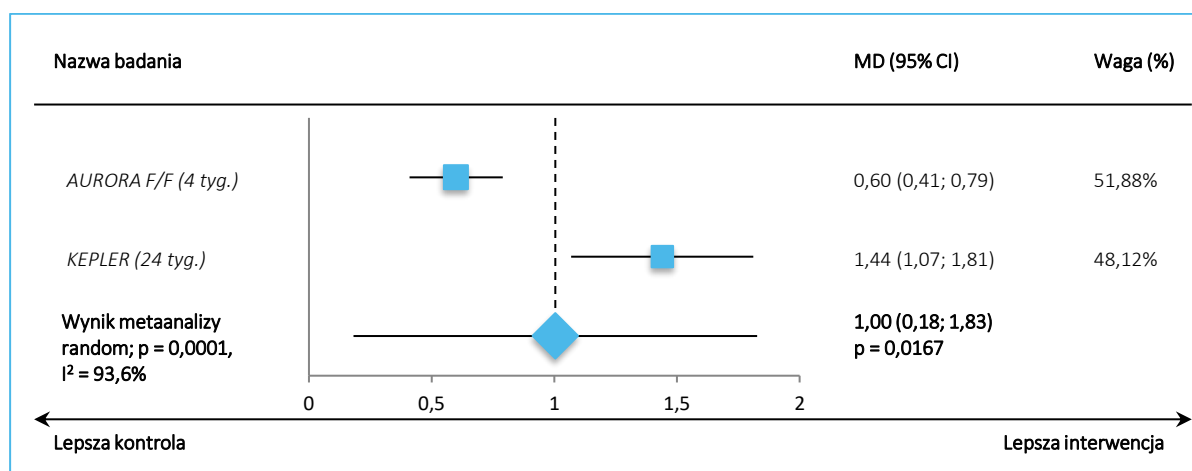
[^] wartość nominalna;

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

W obu badaniach obserwowano zwiększenie wskaźnika BMI, ale efekt (z uwagi na dłuższy okres obserwacji) był wyższy w badaniu *KEPLER* (1,44 vs 0,60). Metaanaliza danych z obu badań również wskazywała na istotne zwiększenie wskaźnika BMI po zastosowaniu terapii trójelkowej, w porównaniu do terapii dwulekowej: MD = 1,00 (95% CI: 0,18; 1,83), p = 0,0167. W obliczeniach wykorzystano model efektów losowych, z uwagi na stwierdzenie istotnej heterogeniczności analizowanych danych (p = 0,0001).

Wynik przeprowadzonej metaanalizy podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 7. Zmiany wskaźnika BMI; badania *AURORA F/F* oraz *KEPLER*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



5.4.1.6.1 Różnica wskaźnika BMI względem należnej wartości dla płci i wieku (z-score)

W badaniu *KEPLER* podano również informacje o różnicy względem populacyjnej wartości BMI dla danej płci i wieku (z-score). Analizę prowadzono w podgrupie pacjentów w wieku 20 lat lub mniej – dane uzyskane z badania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 25. Ocena zmiany wartości z-score (różnicy względem należnej wartości) dla parametru BMI; badanie *KEPLER*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

Badanie	Okres obserwacji	Zmiana z-score dla BMI (95% CI)		MD (95% CI)
		ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	PBO+TEZ/IVA+SoC	
Populacja F/F				
<i>KEPLER</i> (N = 16 vs N = 19)	24 tyg.	0,47 (0,25; 0,70)	-0,04 (-0,24; 0,17)	0,51 (0,20; 0,82)

W grupie interwencji wskaźnik BMI uległ zwiększeniu względem średniej należnej wartości populacyjnej: zmiana z-score wyniosła 0,47 (95% CI: 0,25; 0,70), natomiast w grupie kontrolnej obserwowano zmniejszenie tego wskaźnika: zmiana z-score wyniosła -0,04 (95% CI: -0,24; 0,17). Różnica między grupami wskazywała na istotne zwiększenie wskaźnika BMI względem przeciętnej wartości dla danej płci i wieku po zastosowaniu terapii trójlekowej: różnica wartości z-score pomiędzy grupami wyniosła 0,51 (95% CI: 0,20; 0,82).

5.4.1.7 Masa ciała

Tabela przedstawiona poniżej zawiera informacje na temat zmiany masy ciała w badaniu *AURORA F/F*. U chorych leczonych ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do grupy kontrolnej odnotowano istotne zwiększenie masy ciała, o 1,6 kg.

Tabela 26. Ocena zmiany masy ciała; badanie *AURORA F/F*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

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				
<i>AURORA F/F</i>	4 tyg.	bd.	bd.	1,6 (1,0; 2,1), p < 0,0001*

[^] dane pochodzące z badania;

* wartość nominalna.

5.4.1.8 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 2022*).

Tabela 27. Ocena bezwzględnej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie w danym okresie obserwacji; badania *AURORA F/F*, *Keating 2018* oraz *KEPLER*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

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*
		ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	PBO+TEZ/IVA+SoC		
Populacja F/F					
<i>AURORA F/F</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[^]	<u>-44,38 (-46,11; -40,64), p < 0,0001</u> Wynik metaanalizy: fixed; p = 0,6487, 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)	-40,40 (-51,46; -29,34), p < 0,0001*	
<i>KEPLER</i> (N = 87 vs N = 88)	24 tyg.	-46,2 (11,90*, -48,7; -43,7)	-3,4 (11,49*, -5,8; -1,0)	-42,8 (-46,2; -39,3), 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;

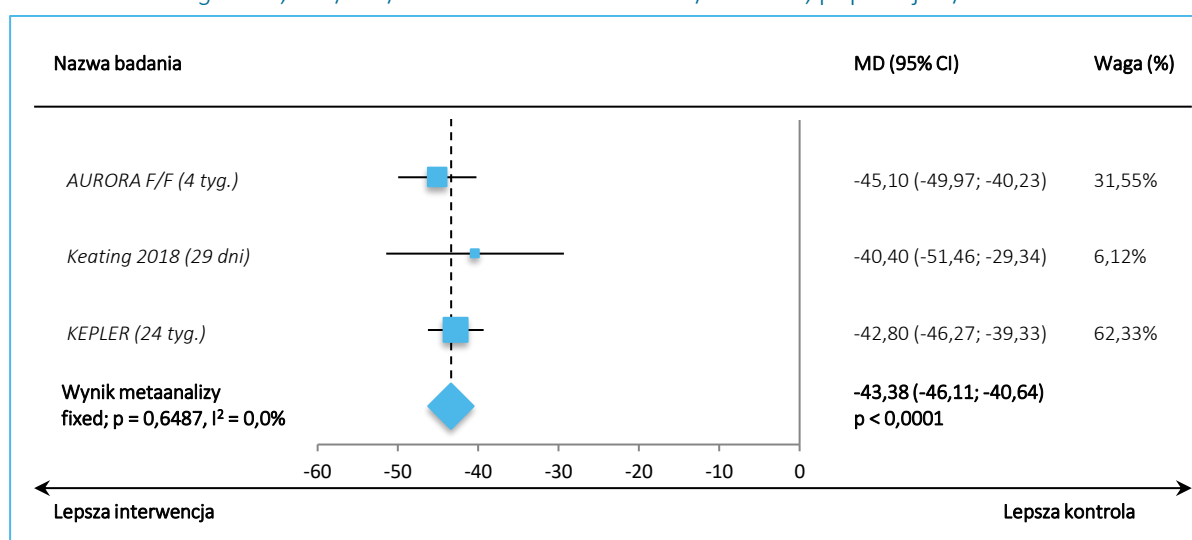
* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

We wszystkich 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 *AURORA F/F* 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), $p < 0,0001$. Różnica względem grupy kontrolnej w badaniu *KEPLER* wyniosła natomiast -42,8 (95% CI: -46,2; -39,3) mmol/l, $p < 0,0001$. Wnioskowanie to potwierdziła metaanaliza danych z obu badań – MD = -44,33 mmol/l (95% CI: -46,04; -40,62), $p < 0,0001$.

Wykres 8. Ocena bezwzględnej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie; badania *AURORA F/F* oraz *Keating 2018*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



Dodatkowo w próbie *AURORA F/F* przedstawiono analizę stężenia jonów chlorkowych w pocie w 4 tygodniu w podgrupach pacjentów wyróżnionych ze względu na wyjściowe charakterystyki 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 28. Ocena bezwzględnej zmiany stężenia chlorków w pocie w 4 tyg. w poszczególnych podgrupach; badanie *AURORA F/F*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

Badanie	Podgrupa	Liczba chorych (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC)	MD (95% CI) ^a [mmol/l]
<i>AURORA F/F</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)

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

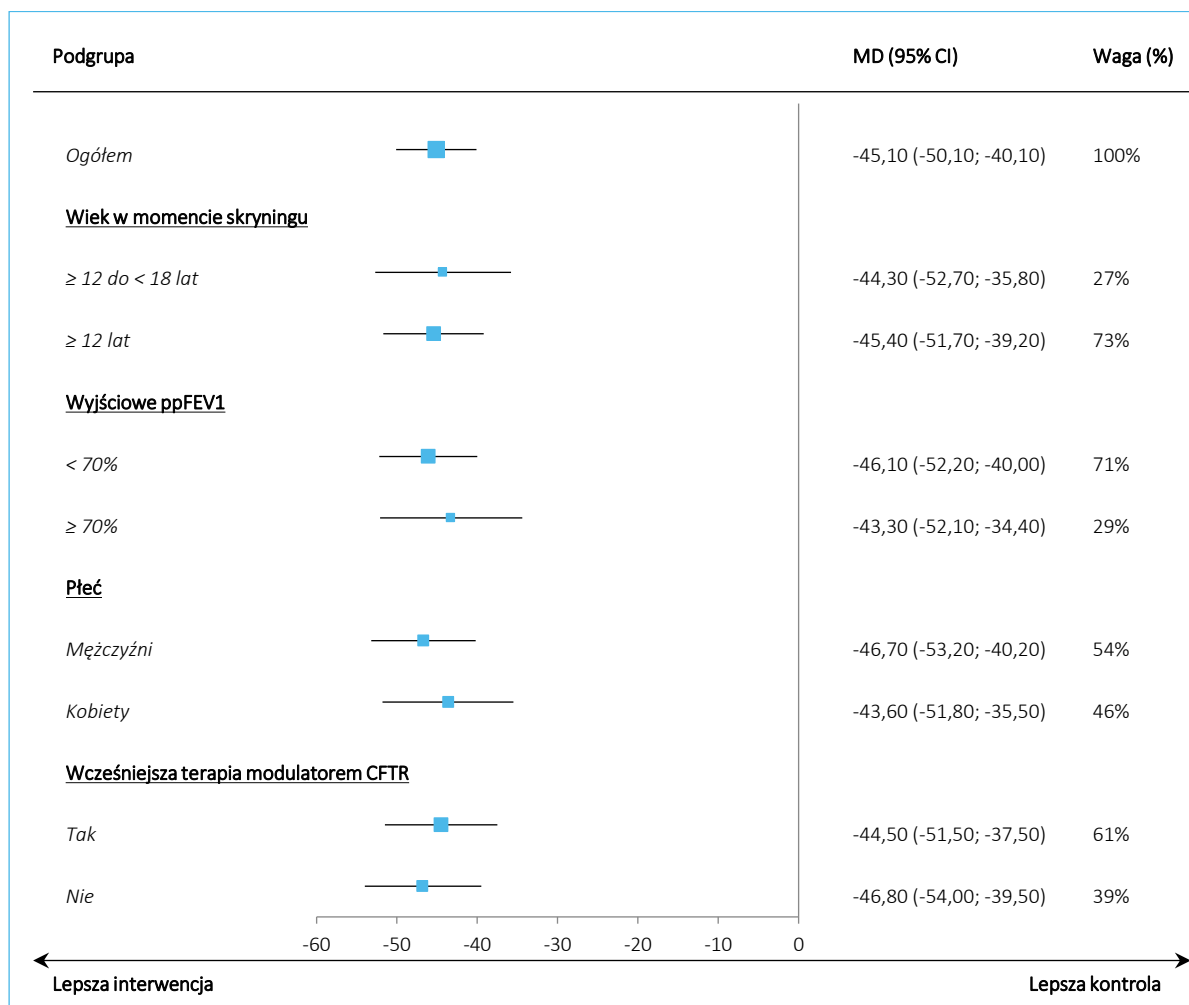
w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Podgrupa	Liczba chorych (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC)	MD (95% CI) [^] [mmol/l]
	≥ 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)

[^] dane pochodzące z badania;

^α dane z suplementu do publikacji Heijerman 2019.

Wykres 9. Ocena bezwzględnej zmiany stężenia chlorków w pocie w 4 tyg. w poszczególnych podgrupach; badanie AURORA F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥12 lat.



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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

5.5 Bezpieczeństwo

5.5.1.1 Ogólne kategorie AEs

W próbie *AURORA F/F* podano, że przeważnie zdarzenia niepożądane ustępowały w czasie trwania badania, a większość z nich miała charakter łagodny lub umiarkowany (58%-61% w obu grupach). 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%), podobnie jak w badaniu *KEPLER* (77%-84%).

Tabela zamieszczona poniżej prezentuje odsetki pacjentów z badań *AURORA F/F*, *Keating 2018* i *KEPLER*, u których odnotowano poszczególne ogólne kategorie AEs.

Tabela 29. Ogólne kategorie AEs; badania *AURORA F/F*, *Keating 2018* oraz *KEPLER*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

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>AURORA F/F</i> N = 55 vs N = 52, w próbie <i>Keating 2018</i> N = 21 vs N = 7, a w badaniu <i>KEPLER</i> N = 87 i N = 88)						
Jakiegokolwiek	<i>AURORA F/F</i>	32 (58%)	33 (63%)	0,92 (0,68; 1,24) p = 0,5761	-0,05 (-0,24; 0,13) p = 0,5754	<u>0,97 (0,87; 1,08),</u> p = 0,5605 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>KEPLER</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>AURORA F/F</i>	2 (4%)	1 (2%)	1,89 (0,18; 20,23) p = 0,5984	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,5879	<u>0,42 (0,19; 0,96),</u> p = 0,0395, NNT = 16 (95% CI: 9; 546) 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>KEPLER</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®
(eleksakافتor/tezakافتor/iwakافتor
+ iwakافتor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del 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> p = 0,3537
	<i>KEPLER**</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>AURORA F/F</i>	23 (42%)	21 (40%)	1,04 (0,66; 1,63) p = 0,8803	0,01 (-0,17; 0,20) p = 0,8802	<u>1,08 (0,85; 1,36),</u> p = 0,5419
	<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 = 0,7737, I ² = 0,0%
	<i>KEPLER</i>	48 (55,2%)	46 (52,3%)	1,06 (0,80; 1,39) p = 0,7006	0,03 (-0,12; 0,18) p = 0,7004	
Umiarkowane	<i>AURORA F/F</i>	9 (16%)	11 (21%)	0,77 (0,35; 1,71) p = 0,5268	-0,05 (-0,20; 0,10) p = 0,5256	<u>0,83 (0,56; 1,22),</u> p = 0,3377
	<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 = 0,7485, I ² = 0,0%
	<i>KEPLER</i>	22 (25,3%)	28 (31,8%)	0,79 (0,50; 1,28) p = 0,3414	-0,07 (-0,20; 0,07) p = 0,3375	
3 lub 4 stopień nasilenia (poważne) [#]	<i>AURORA F/F^{##}</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> p = 0,2850
	<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>KEPLER***</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>AURORA F/F</i>	1 (2%)	0 (0%)	2,84 (0,12; 68,17) p = 0,5199	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4730	nd.
Związane z leczeniem		12 (22%)	9 (17%)	1,26 (0,58; 2,74) p = 0,5589	0,05 (-0,10; 0,20) p = 0,5555	
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	<u>1,01 (0,20; 5,12),</u> p = 0,9934
	<i>KEPLER</i>	2 (2,3%)	1 (1,1%)	2,02 (0,19; 21,90) p = 0,5621	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,5540	Wynik metaanalizy: fixed; p = 0,3161, I ² = 0,5%

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakafator/tezakafator/iwakafator + iwakafator)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

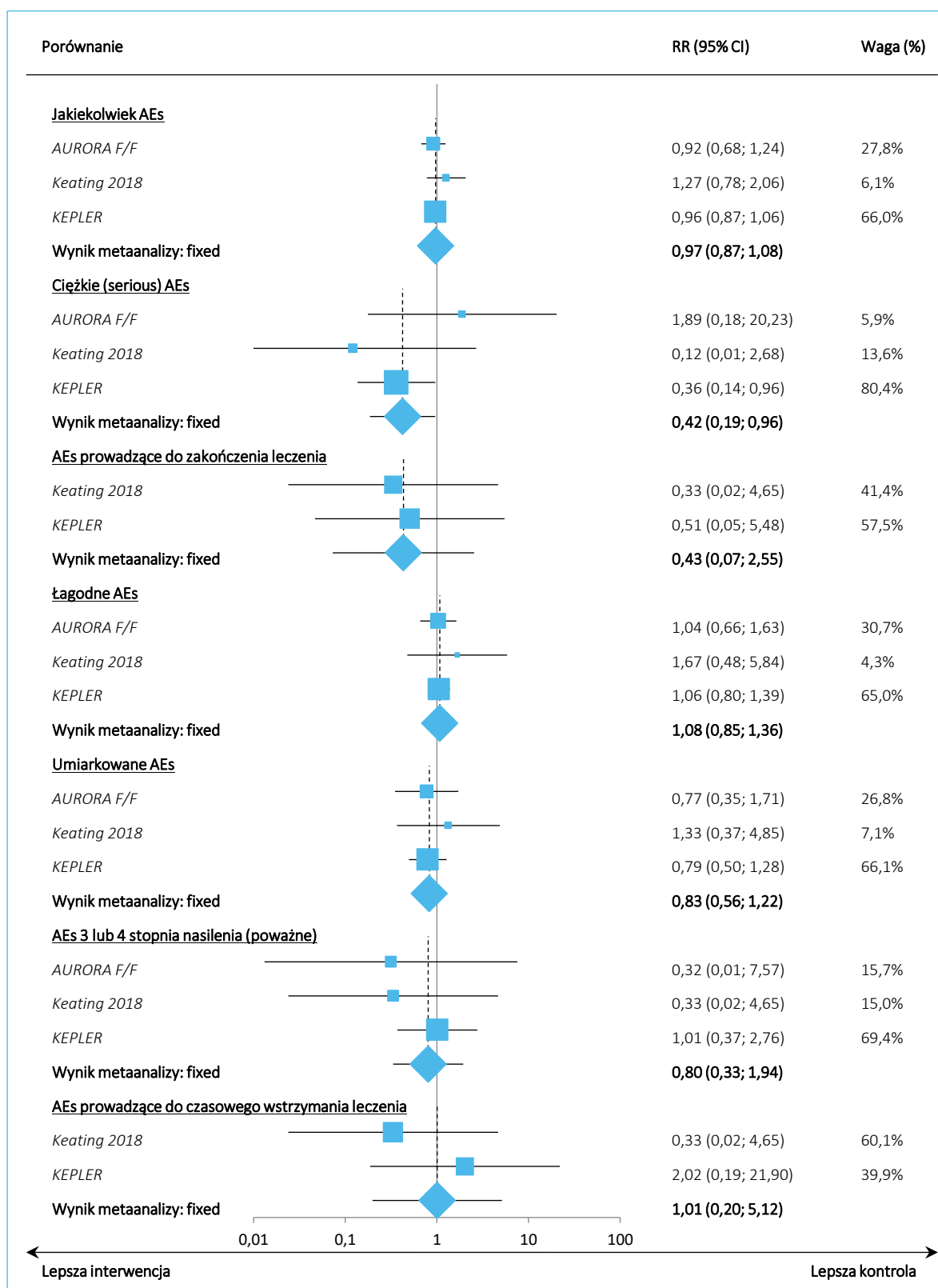
- * obliczono na podstawie dostępnych danych;
- ** w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC lęk związany z depresją, która badacze określili jako związaną z prowadzonym leczeniem, a w grupie PBO+TEZ/IVA+SoC zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne i zaburzenia psychotyczne, które uznano za niezwiązane z prowadzonym leczeniem;
- *** 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 *AURORA F/F* i *KEPLER* 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); w próbach *Keating 2018* (w analizowanych grupach) i *KEPLER* nie stwierdzono przypadków zgonu, a w badaniu *AURORA F/F* żadnego AEs prowadzącego do zgonu;
- ## w próbie *AURORA F/F* nie odnotowano żadnego przypadku AE zagrażającego życiu;
- ^ w badaniu *AURORA F/F* w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC wysypka i zaostrzenia płucne, a w grupie PBO+TEZ/IVA+SoC zaostrzenia płucne;
- ^^ w badaniu podano odsetki wyliczone na liczbę chorych z co najmniej 1 AE;
- ^^^ w próbie *AURORA F/F* nie odnotowano takich zdarzeń.

Tylko w jednej z analizowanych prób (*KEPLER*) 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 *AURORA F/F*, *Keating 2018* i *KEPLER*.

Wykres 10. Ogólne kategorie AEs; badania AURORA F/F, Keating 2018 oraz KEPLER; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

5.5.1.2 Poszczególne AEs

W kolejnej tabeli zamieszczono informacje na temat częstości poszczególnych zdarzeń niepożądanych odnotowanych w badaniach *AURORA F/F*, *Keating 2018* i *KEPLER*. 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 *KEPLER* 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). Odmienne wyniki w tym zakresie dała metaanaliza wszystkich badań, w której nie stwierdzono znamiennych różnic w ocenie tego AE pomiędzy wyróżnionymi grupami leczenia. Dane z próby *KEPLER* 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 *AURORA F/F* i *KEPLER*, 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 30. Poszczególne AEs; badania *AURORA F/F*, *Keating 2018* oraz *KEPLER*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

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>AURORA F/F</i> N = 55 vs N = 52, w próbie <i>Keating 2018</i> N = 21 vs N = 7, a w badaniu <i>KEPLER</i> N = 87 i N = 88)						
Kaszel	<i>AURORA F/F</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), p = 0,9069</u> 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>KEPLER</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>AURORA F/F</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), p = 0,3779</u> Wynik metaanalizy: fixed; p = 0,5423, I ² = 0,0%
	<i>Keating 2018</i>	1 (4,8%)	1 (14,3%)	0,33 (0,02; 4,65) p = 0,4141	-0,10 (-0,37; 0,18) p = 0,4969	

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del 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	KEPLER	17 (19,5%)	13 (14,8%)	1,32 (0,68; 2,56) p = 0,4052	0,05 (-0,06; 0,16) p = 0,4021	
	AURORA F/F	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%
	KEPLER	11 (12,6%)	7 (8,0%)	1,59 (0,65; 3,91) p = 0,3129	0,05 (-0,04; 0,14) p = 0,3064	
Ból głowy	AURORA F/F	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>
	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%
	KEPLER	25 (28,7%)	18 (20,5%)	1,40 (0,83; 2,38) p = 0,2074	0,08 (-0,04; 0,21) p = 0,2015	
Krwioplucie	AURORA F/F	2 (4%)	5 (10%)	0,38 (0,08; 1,86) p = 0,2323	-0,06 (-0,15; 0,03) p = 0,2133	<u>0,53 (0,21; 1,33), p = 0,1758</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 = 0,4900, I ² = 0,0%
	KEPLER	3/87 (3,5%)	7/88 (8,0%)	0,43 (0,12; 1,62) p = 0,2144	-0,05 (-0,11; 0,02) p = 0,1960	
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>
	KEPLER	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%
Zakażenie górnych dróg oddechowych	AURORA F/F	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>
	KEPLER	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®
(eleksakafator/tezakafator/iwakafator
+ iwakafator)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del 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*
Wysypka**	AURORA F/F	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)
	KEPLER	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 metaanalizy: fixed; p = 0,1487, I ² = 52,1%
Zwiększenie aktywności aminotransferaz [^]	AURORA F/F	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
	KEPLER	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 metaanalizy: fixed; p = 0,4658, I ² = 0,0%
Wzrost stężenia kinazy kreatynowej 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
	KEPLER	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 metaanalizy: fixed; p = 0,7710, I ² = 0,0%
Biegunka [#]	KEPLER	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 ^{^^}	AURORA F/F	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	Keating 2018***	4 (19,0%)	2 (28,6%)	0,67 (0,15; 2,89) p = 0,5878	-0,10 (-0,47; 0,28) p = 0,6181	nd.
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	
Aktywność AST lub ALT > 8× i ≤ 20× GGN		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®
(eleksakافتor/tezakافتor/iwakافتor
+ iwakافتor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del 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 > 1× i ≤ 3× 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 > 3× i ≤ 5× 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 > 8× i ≤ 20× 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 > 1× i ≤ 1,5× 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 > 1,5× i ≤ 2× 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 > 2× i ≤ 3× 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 *AURORA F/F* 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 *KEPLER* żadne z odnotowanych przypadków nie uznano za ciężki lub związany z leczeniem;

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

w próbie *Keating 2018* w analizowanych grupach nie stwierdzono żadnego przypadku biegunki;

w badaniu *AURORA F/F* nie stwierdzono przypadku aktywności AST lub ALT > 8× GGN;

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

w badaniu *Keating 2018* w analizowanych grupach nie stwierdzono żadnego przypadku aktywności AST $> 5\times$ i $\leq 8\times$ GGN, aktywności AST lub ALT $> 5\times$ i $\leq 8\times$ GGN i stężenia bilirubiny całkowitej $> 3\times$ i $\leq 10\times$ GGN;

^ w badaniu *AURORA F/F* ocenione jako zdarzenia łagodne i nie ciężkie;

^^ 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 *KEPLER* podano, że częstość występowania zmęczenia w obu grupach wynosiła $< 5\%$;

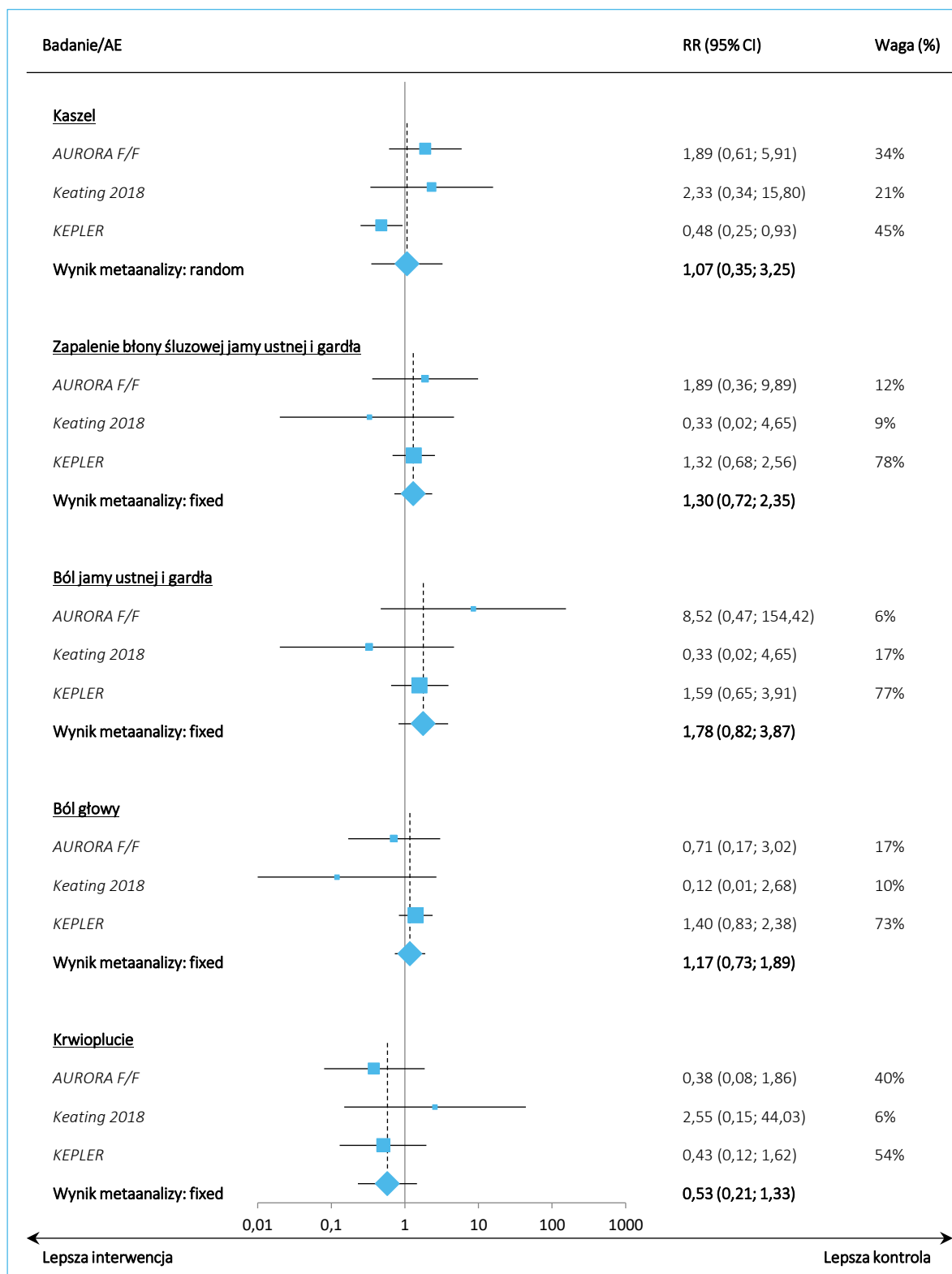
@ większość danych o częstości poszczególnych AEs pochodzi z suplementu do publikacji *Keating 2018* (wyjątkami są kaszel, zwiększona objętość płwociny, krwioplucie oraz gorączka);

@@ 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 *AURORA F/F*, *Keating 2018* i *KEPLER*.

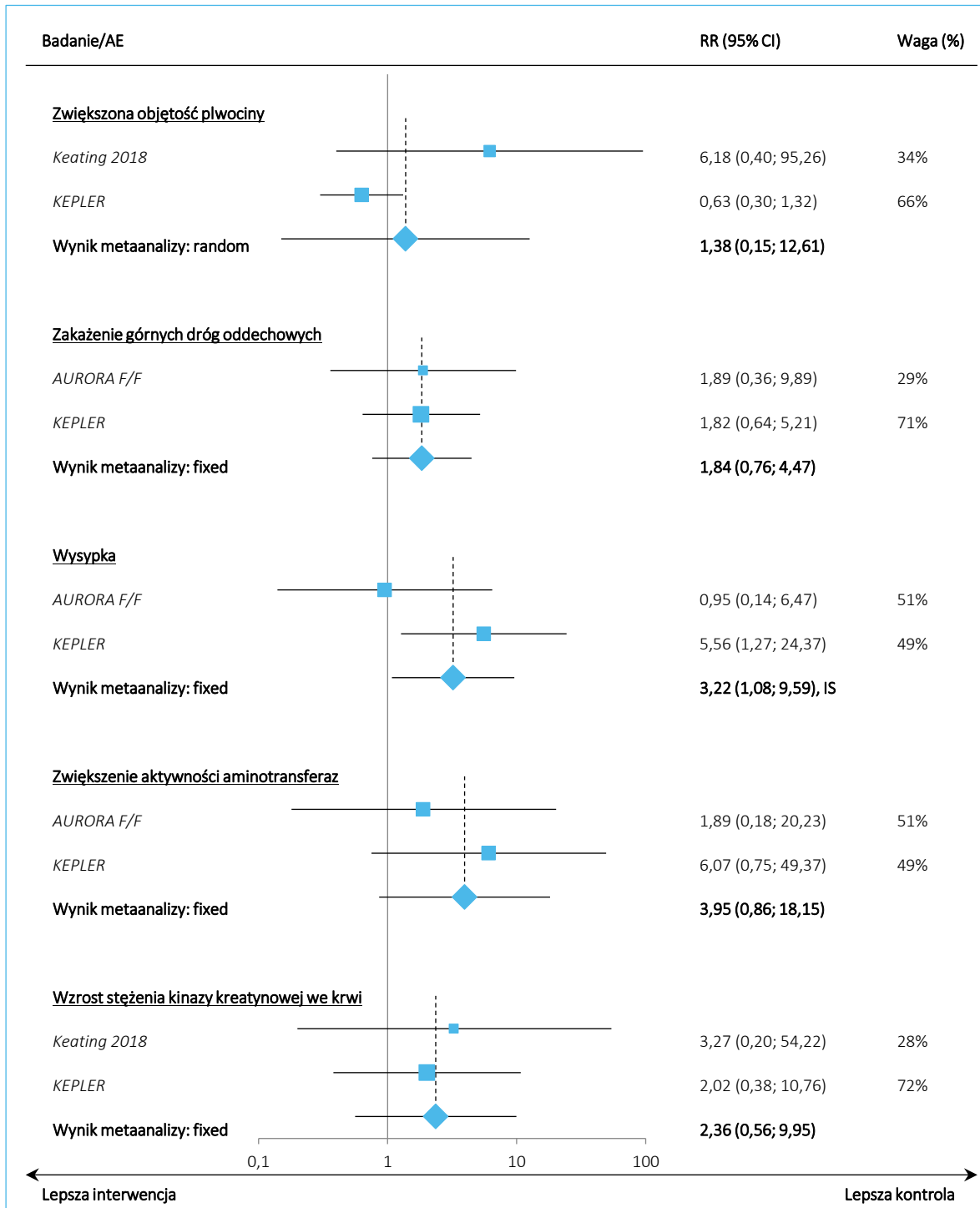
Wykres 11. Poszczególne AEs – kaszel, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła, ból jamy ustnej i gardła, ból głowy i krwiotłucie; badania AURORA F/F, Keating 2018 oraz KEPLER; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Wykres 12. Poszczególne AEs – zwiększona objętość płwociny, zakażenie górnych dróg oddechowych, wysypka, zwiększenie aktywności aminotransferaz i wzrost stężenia kinazy kreatynowej we krwi; badania *AURORA F/F*, *Keating 2018* oraz *KEPLER*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

6 Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs Placebo + SoC; populacja homozygot F/F w wieku ≥12 lat – 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 trzy opublikowane badania, które porównywały ten schemat ze schematem dwulekowym w populacji chorych F/F: *AURORA F/F*, *Keating 2018* oraz *KEPLER*. 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 *AURORA F/F* (*Heijerman 2019*), *Keating 2018* oraz *KEPLER* (*Sutharsan 2021*), 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.

Tabela 31. Charakterystyka metodyki badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥12 lat.

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>AURORA F/F</i> [NCT03525548, VX17-445-103] (<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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOT-MiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>doniesienie Majoor 2020)</i>								
<i>Keating 2018</i> [NCT03227471, VX16-445-001] (<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>KEPLER</i> [NCT04105972, VX18-445-109] (<i>Sutharsan 2021</i>)	<i>superiority</i>	IIA 5/5 (R: 2, 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</i> [NCT02347657, VX14-661-106] (<i>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> [NCT01531673, VX11-661-101]	<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> [NCT03150719, VX16-661-114]	<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 (poprzedzał ją 4-tygodniowy okres skryningu).

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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

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 eleksaftor 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 przepisaneleczenia (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 przepisaneleczenia i mieli status homozygoty F/F. W każdym z badań populację chorych, w której oceniano bezpieczeństwo stanowili pacjenci poddani randomizacji, otrzymujący przepisaneleczenie – 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 analiz 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).

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 różny, 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 *AURORA F/F*, niemal połowę mniej w próbie *Keating 2018* ($n = 28$), natomiast w badaniu *KEPLER* 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 *AURORA F/F* 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 *KEPLER*, 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 32. Przepływ chorych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

Badania	Informacje o przepływie pacjentów
<i>AURORA F/F</i>	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
<i>Keating 2018</i>	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.
<i>KEPLER</i>	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.
<i>EVOLVE</i>	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
<i>Donaldson 2018</i>	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)
<i>Schwarz 2020</i>	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 przepisaneleczenia i mieli potwierdzone

status homozygoty F/F (zmodyfikowana populacja ITT – mITT). W praktyce, w badaniach *Keating 2018* oraz *KEPLER* 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 przepisanego leczenia: 1 (0,9%) chorych w próbie *AURORA F/F*, 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 potwierdzonego statusu homozygoty F/F, więc zostali wykluczeni z analizy skuteczności klinicznej, ale zostali uwzględnieni w ocenie bezpieczeństwa.

W badaniu *AURORA F/F* 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 *KEPLER* 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 *AURORA F/F* oraz *KEPLER* 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 *Donaldson 2018* oraz *Schwarz 2020* otrzymały 4 punkty, z uwagi na brak szczegółowych informacji odnośnie procesu randomizacji. Dodatkowo, w analizowanych badaniach oceniono również ryzyko

wystąpienia błędów systematycznych, które oszacowano przy pomocy narzędzia ROB2 organizacji *Cochrane Collaboration* (Sterne 2019, Higgins 2022). Wyniki tej oceny podsumowano skrótowo w tabeli poniżej, natomiast pełną ocenę przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

Tabela 33. Podsumowanie oceny RoB2 badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
AURORA F/F						
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
KEPLER						
Bezwzględna zmiana należnej wartości FEV1 (ppFEV1) po 4 tygodniach leczenia	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zmiany wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Infekcyjne zaostrzenia płucne	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
AEs ogółem	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
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 *AURORA F/F*, *Keating 2018*, *KEPLER* oraz *EVOLVE* sprecyzowano, że randomizację przeprowadzono przy pomocy interaktywnego systemu sieciowego, przy czym w trzech 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 (*Donaldson 2018* oraz *Schwarz 2020*) podano jedynie, że próby były randomizowane, bez

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

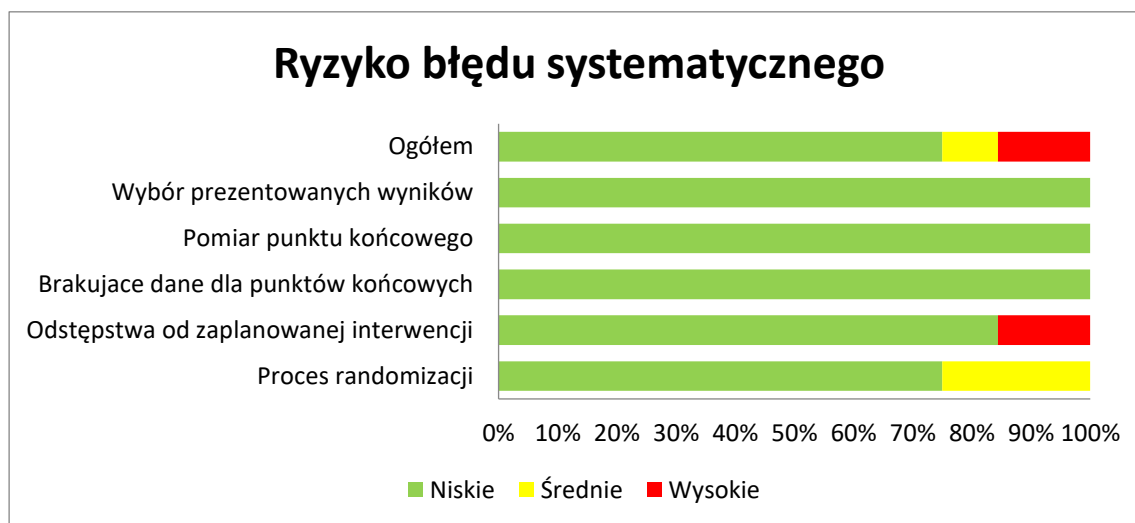
dodatkowych szczegółów, w związku z czym ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji uznano za średnie.

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, KEPLER*), 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 badaniach 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 13. Podsumowanie oceny RoB2 badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



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 34. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

Badanie	Kryterium
Kryteria włączenia	
Jednostka chorobowa	
<i>AURORA F/F</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Potwierdzona diagnoza mukowiscydozy ▪ Ustabilizowana (w ocenie lekarza) mukowiscydoza ▪ Homozygoty względem delekcji 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 delekcji F508del (populacja F/F) w genie <i>CFTR</i> lub układ heterozygotyczny (F/MF^Δ)
<i>KEPLER</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Potwierdzona diagnoza mukowiscydozy ▪ Ustabilizowana (w ocenie lekarza) mukowiscydoza ▪ Homozygoty względem delekcji 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 delekcji 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 delekcji 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	

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*

Badanie	Kryterium
<i>AURORA F/F</i>	<ul style="list-style-type: none"> 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>Keating 2018</i>	<ul style="list-style-type: none"> Wartość należna FEV1 $\geq 40\%$ do $\leq 90\%$
<i>KEPLER</i>	<ul style="list-style-type: none"> Wartość należna FEV1 $\geq 40\%$ do $\leq 90\%$, ustalona względem wieku, płci oraz wzrostu pacjenta według metod GLI (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>	<ul style="list-style-type: none"> Wartość należna FEV1 $\geq 40\%$ do $\leq 90\%$, ustalona względem wieku, płci oraz wzrostu pacjenta
<i>Donaldson 2018</i>	<ul style="list-style-type: none"> FEV1 w zakresie 40-90% wartości należnej dla wieku, płci, rasy oraz wzrostu
<i>Schwarz 2020</i>	<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 <i>American Thoracic Society/European Respiratory Society</i> odnośnie do wiarygodności/powtarzalności
Wymogi odnośnie do wcześniejszego leczenia	
<i>AURORA F/F</i>	<ul style="list-style-type: none"> Nie precyzowano
<i>Keating 2018</i>	<ul style="list-style-type: none"> Nie precyzowano
<i>KEPLER</i>	<ul style="list-style-type: none"> Nie precyzowano
<i>EVOLVE</i>	<ul style="list-style-type: none"> Nie precyzowano
<i>Donaldson 2018</i>	<ul style="list-style-type: none"> Nie precyzowano
<i>Schwarz 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> 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 Duszność Trudności w oddychaniu (uczucie ucisku w obrębie klatki piersiowej) Astma Nadwrażliwość oskrzeli Skurcze oskrzeli Świsty oddechowe

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Kryterium
	<ul style="list-style-type: none"> • 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)
Pozostałe kryteria włączenia	
<i>AURORA F/F</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>KEPLER</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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Kryterium
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Możliwość i chęć przestrzegania procedur i wymogów określonych protokołem badania ▪ Gotowość do utrzymania stabilnego leczenia mukowiscydozy od fazy skryningu po końcową ocenę bezpieczeństwa
Kryteria wykluczenia	
Schorzenia współistniejące lub stany kliniczne	
AURORA F/F	<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 narządów 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®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del 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 narządów 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
KEPLER	<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 narządów 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: • 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®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Kryterium
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 ▪ 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: • 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 narządów 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)
Donaldson 2018	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie przedstawiono
Schwarz 2020	<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	
AURORA F/F	<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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Kryterium
<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>KEPLER</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>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>AURORA F/F</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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Kryterium
	<ul style="list-style-type: none"> • Aktywność ALT, AST, GGTP $\geq 3 \times$ GGN • Wskaźnik przesączania kłębuszkowego ≤ 50 ml/min/1,73 m²
KEPLER	<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
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	

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Kryterium
<i>AURORA F/F</i>	<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 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
<i>Keating 2018</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nadużywanie alkoholu lub używanie narkotyków ▪ Ciąża lub karmienie piersią
<i>KEPLER</i>	<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 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
<i>EVOLVE</i>	<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: • 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
<i>Donaldson 2018</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie przedstawiono
<i>Schwarz 2020</i>	<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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Kryterium
	<ul style="list-style-type: none">▪ 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

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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Kryteria włączenia do poszczególnych badań w dużej mierze były zgodne (a w przypadku prób *AURORA F/F* oraz *KEPLER* zastosowano w zasadzie ten sam zestaw kryteriów włączenia/wykluczenia) – w każdym uwzględniono pacjentów ze stabilną mukowiscydozą. W badaniach *AURORA F/F*, *KEPLER*, *EVOLVE* oraz *Schwarz 2020* wymagano, by chorzy byli homozygotami względem delecji 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 należącej 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 35. Zestawienie wybranych charakterystyk wyjściowych w ramionach badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

Badanie	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	TEZ/IVA+SoC	PBO+SoC
Liczba ocenianych pacjentów			
<i>AURORA F/F</i>	55	52	-
<i>Keating 2018</i>	21	7	-
<i>KEPLER</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>AURORA F/F</i>	28,8 (11,5)	27,9 (10,8)	-
<i>Keating 2018</i>	29,9 (7,6)	27,9 (8,0)	-
<i>KEPLER</i>	27,9 (11,8) Wiek ≥ 18 lat: 62 (71%)	27,8 (11,0) Wiek ≥ 18 lat: 61 (69%)	-
<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>AURORA F/F</i>	24 (44%)	24 (46%)	-
<i>Keating 2018</i>	12 (57%)	6 (86%)	-
<i>KEPLER</i>	44 (50,6%)	43 (48,9%)	-
<i>EVOLVE</i>	-	127 (51,2%)	131 (51,2%)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	TEZ/IVA+SoC	PBO+SoC
<i>Donaldson 2018</i>	-	6 (35,3%)	Grupa 1 [^] : 16 (66,7%) Grupa 2 [^] : 8 (57,1%)
<i>Schwarz 2020</i>	-	19 (38,0%)	17 (36,2%)
Wyjściowa wartość należnej FEV1, średnia (SD) [%]			
<i>AURORA F/F</i>	61,6 (15,4)	60,2 (14,4)	-
<i>Keating 2018</i>	60,0 (15,1)	62,8 (13,2)	-
<i>KEPLER</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>AURORA F/F</i>	91,4 (11,0)	90,0 (12,3)	-
<i>Keating 2018</i>	92,7 (11,1)	99,5 (9,0)	-
<i>KEPLER</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>AURORA F/F</i>	70,6 (16,2)	72,6 (17,9)	-
<i>Keating 2018</i>	71,2 (17,3)	73,0 (22,3)	-
<i>KEPLER</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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

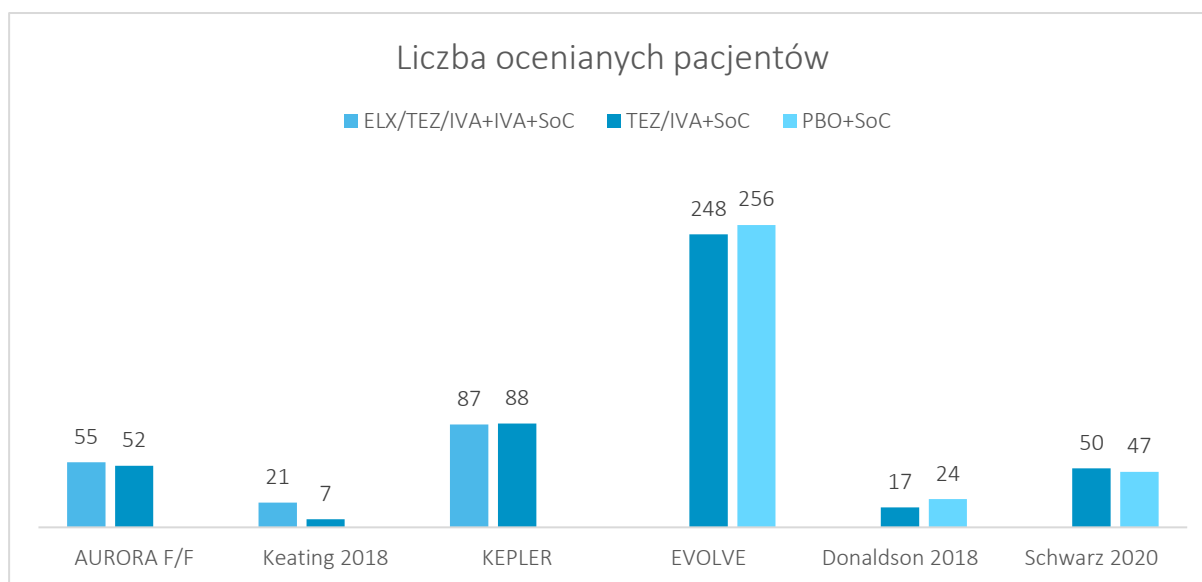
lat), ale średnie wieku w tych badaniach nie odbiegały zbyt od pozostałych prób, choć średni wiek chorych w drugiej z tych prób był nieco wyższy (około 31 vs 29 lat). W próbie *Schwarz 2020*, w której odnotowano najwyższe średnie wieku zadeklarowano co prawda, że będą uwzględniani chorzy w wieku 12 lat 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 *KEPLER* 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*, przeciwieństwo 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.

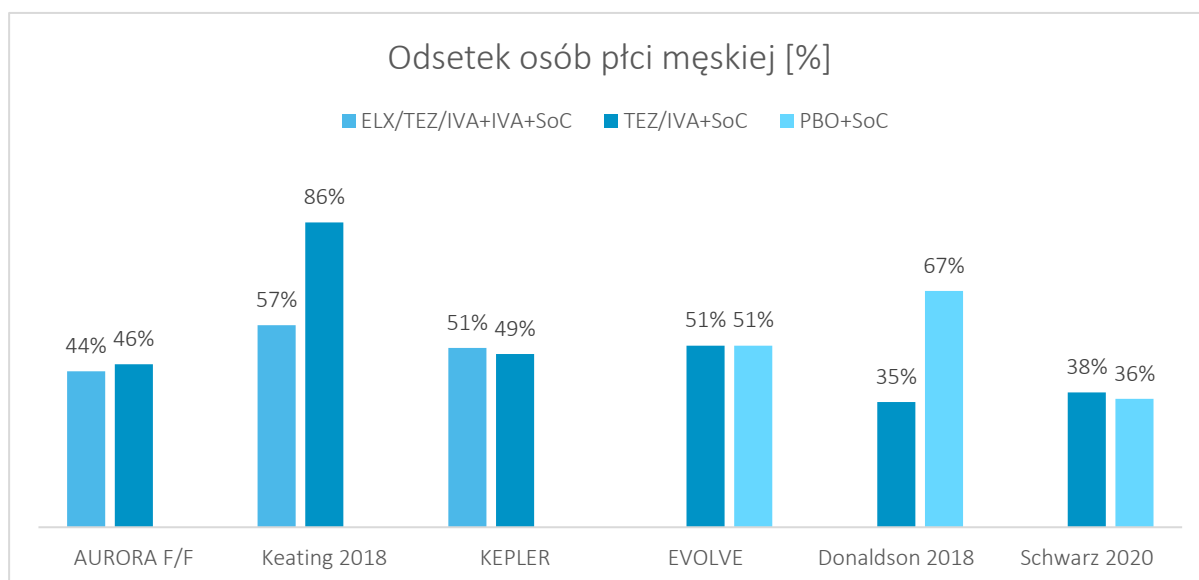
Wyjściowa wartość odsetka należnej FEV1 była za to bardzo zbliżona w analizowanych badaniach i ocenianych ramionach, wynosząc od około 58% do około 64% w większości prób. Wyjątek stanowiło badanie *Schwarz 2020*, gdzie wartość wyjściowa należnej FEV1 była niższa niż w pozostałych badaniach i wyniosła 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 14. Liczba ocenianych pacjentów w analizowanych badaniach, porównanie pośrednie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



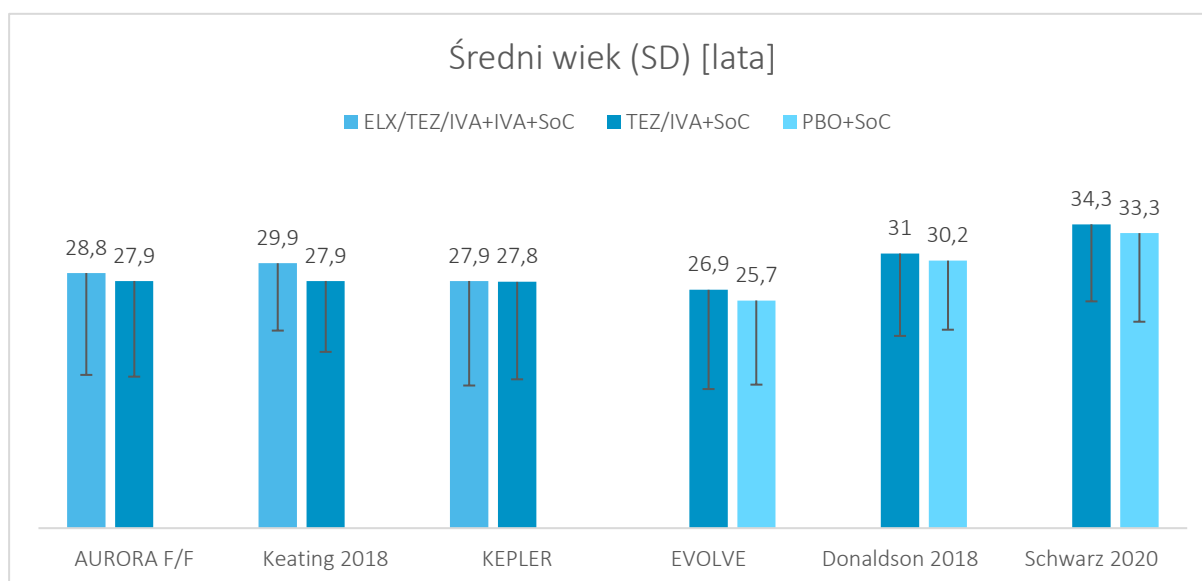
Wykres 15. Odsetek mężczyzn w analizowanych badaniach, porównanie pośrednie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



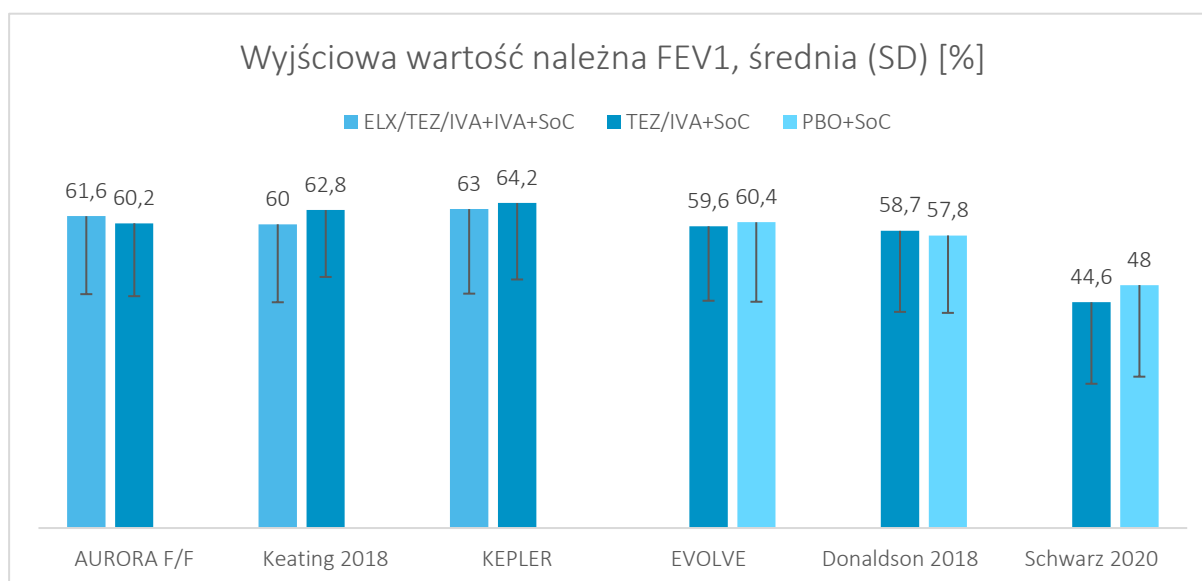
Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Wykres 16. Średni wiek osób uwzględnionych w analizowanych badaniach, porównanie pośrednie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



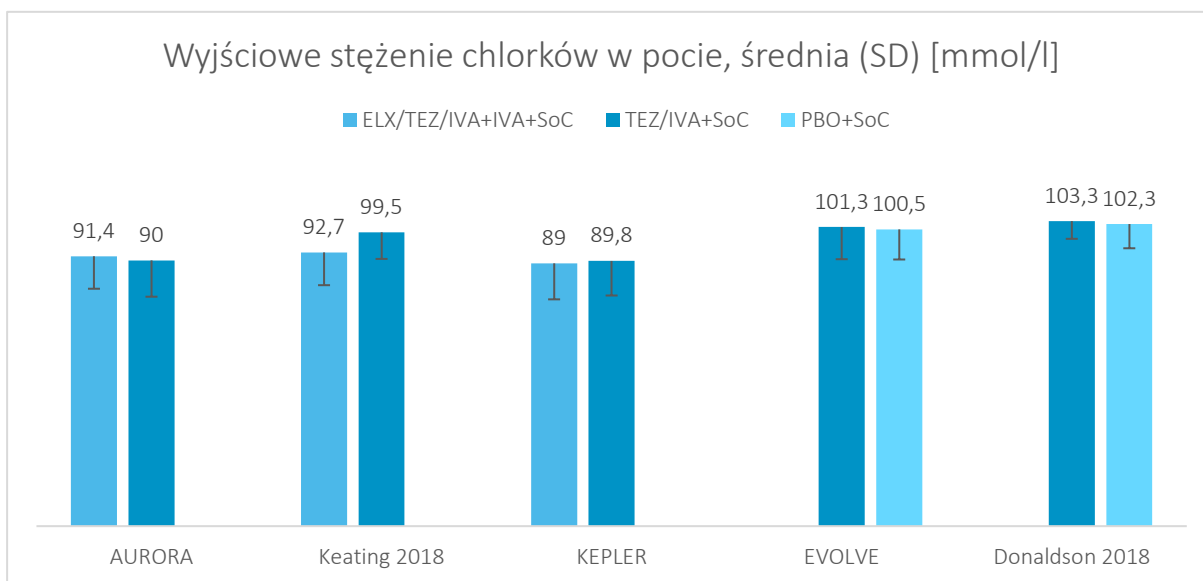
Wykres 17. Wyjściowa wartość należna FEV1 w analizowanych badaniach, porównanie pośrednie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



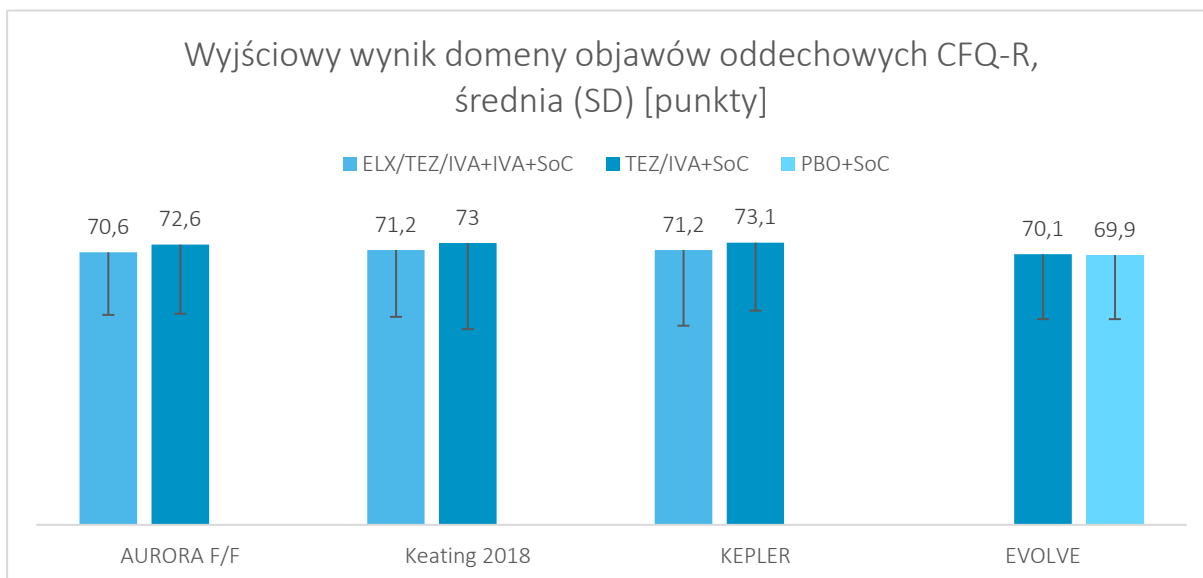
Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakافتor/tezakافتor/iwakافتor
+ iwakافتor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Wykres 18. Wyjściowe stężenie chlorków w pocie w analizowanych badaniach, porównanie pośrednie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



Wykres 19. Wyjściowy wynik domeny objawów oddechowych kwestionariusza CFQ-R u pacjentów w analizowanych badaniach, porównanie pośrednie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



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 (*AURORA F/F*, *Keating 2018*,

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

KEPLER, EVOLVE, Donaldson 2018, Schwarz 2020), w celu określenia wiarygodności zewnętrznej badań. Z uwagi na niemal identyczne kryteria włączenia i wkluczenia w badaniach *AURORA F/F* oraz *KEPLER*, nie duplikowano tych danych a badania rozpatrywano łącznie.

Tabela 36. Zestawienie kryteriów włączenia pacjentów do proponowanego programu lekowego z głównymi kryteriami selekcji do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

Program lekowy [^]	AURORA F/F/KEPLER	Keating 2018	EVOLVE (Taylor-Cousar 2017)	Donaldson 2018	Schwarz 2020	Komentarz
Kryteria włączenia						
Jednostka chorobowa						
KRYTERIA ZGODNE						
<ul style="list-style-type: none"> ▪ potwierdzone rozpoznanie mukowiscydozy ▪ co najmniej jedna mutacja F508del genu <i>CFTR</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 	<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) 	<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 	<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 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) 	<p>W ramach porównania pośredniego rozpatrywano chorych homozygotycznych względem mutacji F508del (populacja F/F)</p> <p>Zarówno w programie, jak i w analizowanych badaniach uwzględniono takich pacjentów – stanowili oni całą badaną populację lub jedną z podgrup i w każdym z analizowanych badań autorzy podali osobno wyniki dla tej populacji. Obecność takiej grupy nie wynikała bezpośrednio z kryteriów zaprezentowanych w badaniu <i>Donaldson 2018</i>, ale pacjenci z grupy F/F byli uwzględnieni w badaniu i wyniki osobno dla tej grupy zostały przedstawione</p>
Wiek						
<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek co najmniej 6 lat 	<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 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ osoby płci męskiej lub żeńskiej w wieku ≥ 12 lat 	KRYTERIA CZĘŚCIOWO ZGODNE

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*

Program lekowy [^]	AURORA F/F/KEPLER	Keating 2018	EVOLVE (Taylor-Cousar 2017)	Donaldson 2018	Schwarz 2020	Komentarz
				≥ 12 lat (analiza w populacji heterozygot F/MF)		Kryterium włączenia dotyczące wieku częściowo różni się w poszczególnych badaniach oraz w programie lekowym. W programie kwalifikowani są pacjenci w wieku co najmniej 6 lat. W opisywanych badaniach uwzględniano ogólnie pacjentów w wieku 12 lat lub więcej, co stanowiło zawężenie w stosunku do programu lekowego
Wyniki spirometrii						
nie przedstawiono	<ul style="list-style-type: none"> wartość należna FEV1 ≥40% do ≤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 ≥40% do ≤90% 	<ul style="list-style-type: none"> wartość należna FEV1 ≥40% do ≤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 ≥ 25% do ≤ 90% wartości należnej dla danego wieku, płci oraz wzrostu (w momencie skryningu); pomiar spirometryczny musiał spełniać wymagania towarzystw ATS/ERS odnośnie wiarygodności/powtarzalności 	<p style="text-align: center;">KRYTERIA CZĘŚCIOWO ZGODNE</p> <p>W próbach <i>Keating 2018</i>, <i>AURORA F/F</i>, <i>EVOLVE</i> i <i>Donaldson 2018</i> kryterium włączenia stanowił wynik FEV1 40-90%. W badaniu <i>Schwarz 2020</i> pomiar spirometryczny musiał zawierać się w zakresie 25-90%. We wnioskowanym programie lekowym nie przedstawiono powyższego kryterium.</p>
Inne						
-	<ul style="list-style-type: none"> gotowość pozostania na ustalonej dawce leczenia stosowanego w terapii mukowiscydozy – zdefiniowana jako utrzymanie aktualnie stosowanego (≥ 28 dni 	<ul style="list-style-type: none"> masa ciała ≥ 35 kg gotowość pozostania na ustalonej dawce dodatkowego leczenia stosowanego w leczeniu mukowiscydozy 	<ul style="list-style-type: none"> gotowość pozostania na ustalonej dawce leczenia stosowanego w leczeniu mukowiscydozy przez 24 tygodnie badania (lub do końca wizyty w dodatkowej 	<ul style="list-style-type: none"> masa ciała ≥ 40 kg BMI ≥ 18,5 kg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie terapią skojarzoną lumakaftror/iwakaftor, z ≥ 1 objawem ze strony układu oddechowego uznanym za związany z tą terapią, w 	<p>We włączonych badaniach zastosowano dodatkowe kryteria uwzględniające masę ciała/BMI, gotowość pozostania na ustalonej dawce leczenia stosowanego w terapii</p>

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Program lekowy [^]	AURORA F/F/KEPLER	Keating 2018	EVOLVE (Taylor-Cousar 2017)	Donaldson 2018	Schwarz 2020	Komentarz
	<p>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 	<ul style="list-style-type: none"> wyrażenie zgody na udział w badaniu oraz gotowość wypełnienia postanowień protokołu badania i przestrzegania ustalonych procedur 	<p>ocenie bezpieczeństwa, o ile pacjent nie brał następnie 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>tym: akty lumakafotrem/iwakaftorem</p> <ul style="list-style-type: none"> 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) 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 	<p>mukowiscydozy oraz wyrażenie zgody na udział w badaniu. W badaniu Schwarz 2020 wyróżniono ponadto dodatkowe kryteria dotyczące występowania ≥ 1 objawu podczas wcześniejszego leczenia skojarzeniem lumakafotrem/iwakaftorem, które ustąpiły przed skryningiem oraz zakończenia leczenia powyższą terapią przed kwalifikacją.</p> <p>Dodatkowe kryteria przedstawione we wnioskowanym programie lekowym różnią się od powyższych. Wymagana jest regularna opieka ośrodka specjalizującego się w mukowiscydozie oraz pozytywna opinia minimum 2 lekarzy.</p>

Kryteria wyłączenia

Schorzenia współistniejące lub stany kliniczne

<ul style="list-style-type: none"> ciężka niewydolność wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) 	<ul style="list-style-type: none"> choroby współistniejące lub stany zdrowotne pacjenta które, w ocenie lekarzy, mogły zaburzać wyniki 	<ul style="list-style-type: none"> zakażenia dróg oddechowych lub zmiany w terapii schorzeń płuc i zatok w ciągu 28 dni przed pierwszą 	<ul style="list-style-type: none"> choroby współistniejące lub stany zdrowotne pacjenta które, w ocenie lekarzy, mogły zaburzać wyniki 	nie przedstawiono	<ul style="list-style-type: none"> schorzenia współistniejące które w ocenie lekarza mogły zaburzyć wyniki 	KRYTERIA CZĘŚCIOWO ZGODNE
--	---	---	---	-------------------	---	----------------------------------

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Program lekowy [^]	AURORA F/F/KEPLER	Keating 2018	EVOLVE (Taylor-Cousar 2017)	Donaldson 2018	Schwarz 2020	Komentarz
<ul style="list-style-type: none"> stan po przeszczepieniu narządu dziedziczna nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy (typu Lapp) lub z zespołu złego wchłaniania glukozy-galaktozy nadwrażliwość na iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor lub jakąkolwiek substancję pomocniczą zawartą w leku 	<p>oceny terapii stosowanych w ramach badania, lub stanowiąc zagrożenie dla życia lub zdrowia pacjenta, w tym: klinicznie istotna marskość wątroby z lub bez nadciśnienia w żyłach wrotnych; przeszczep narządów 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>dawkę 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 narządów 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>oceny terapii stosowanych w ramach badania, lub stanowiąc 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 lumakafotorem/iwakaftorem 	<p>Schorzenia współistniejące uniemożliwiające włączenie do programu lekowego uwzględniają ciężką niewydolność wątroby, stan po przeszczepieniu narządu, dziedziczną nietolerancję galaktozy, niedobór laktazy lub zespół złego wchłaniania oraz nadwrażliwość na lek. Ciężkie schorzenia wątroby stanowiły kryterium wyłączenia z badania we wszystkich uwzględnionych próbach klinicznych. Podobnie, stan po przeszczepieniu narządów (w tym w szczególności płuc) uniemożliwiał przystąpienie do prób klinicznych. Wśród innych schorzeń wykluczających możliwość włączenia do badań nieuwzględnionych w programie lekowym były ostre zakażenia szczególnie dotyczące układu oddechowego. Ponadto, w badaniu <i>Keating 2018</i> wykluczano pacjentów z hemolizą w wywiadzie, występowaniem czynników ryzyka choroby <i>Torsade de pointes</i>, ostrymi schorzeniami niezwiązanymi z mukowiscydozą, które pojawiły się w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką leków stosowanych w badaniach, niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej oraz odstępem QTc ></p>	

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Program lekowy [^]	AURORA F/F/KEPLER	Keating 2018	EVOLVE (Taylor-Cousar 2017)	Donaldson 2018	Schwarz 2020	Komentarz
	<p>cenocępacja, <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: 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. niezbyt 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 narządów 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) 			<p>450 ms. Pacjenci z odstępem QTc > 450 ms nie mogli również przystąpić do badania EVOLVE. Dodatkowym kryterium wykluczającym w tej próbie były schorzenia oczne w tym m.in katarakta. W badaniu Donaldson 2018 nie uwzględniono kryteriów wykluczenia dotyczących schorzeń współistniejących.</p>

Stosowanie dodatkowego leczenia/udział w innym badaniu

<ul style="list-style-type: none"> konieczność stosowania silnych induktorów izoenzymu CYP3A takich jak: ryfampicyna, ryfabutyna, fenobarbital, karbamazepina, fenytoina i ziele dziurawca 	<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 	<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 	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 	<p>KRYTERIA CZĘŚCIOWO ZGODNE</p> <p>Stosowanie silnych induktorów izoenzymu CYP3A stanowi kryterium wykluczenia z programu lekowego. W</p>
---	--	---	---	-------------------	---	---

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Program lekowy [^]	AURORA F/F/KEPLER	Keating 2018	EVOLVE (Taylor-Cousar 2017)	Donaldson 2018	Schwarz 2020	Komentarz
	danego leku (którekolwiek dłuższe) przed skryningiem (okres ten mógł zostać wydłużony według lokalnej praktyki klinicznej)		leku (którekolwiek dłuższe) przed skryningiem (okres ten mógł zostać wydłużony według lokalnej praktyki klinicznej) – dopuszczono udział w innych badaniach nieinterwencyjnych		leku (którekolwiek dłuższe) przed skryningiem (okres ten mógł zostać wydłużony według lokalnej praktyki klinicznej) – dopuszczono udział w innych badaniach nieinterwencyjnych	przypadku analizowanych badań klinicznych kryteria wyłączenia były zgodne pomiędzy próbami i uwzględniały udział w innym badaniu oceniającym lek inny niż modulator białka CFTR produkcji firmy Vertex oraz stosowanie zabronionych w protokole terapii.
	<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 		<ul style="list-style-type: none"> stosowanie zabronionych terapii lub pokarmów (zdefiniowanych protokołem badania) w trakcie określonego okna czasowego przed pierwszą dawką TEZ/IVA 		<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 	W badaniu <i>Donaldson 2018</i> nie przedstawiono kryteriów wyłączenia w tej kategorii.

Wyniki badań laboratoryjnych

<ul style="list-style-type: none"> w przypadku aktywności AIAT lub AspAT $>5 \times$ GGN [górną granicę normy] bądź z aktywnością AIAT lub AspAT $>3 \times$ GGN przy stężeniu bilirubiny $>2 \times$ GGN 	<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 	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 	<p>KRYTERIA CZĘŚCIOWO ZGODNE</p> <p>Zarówno w programie lekowym jak i w analizowanych badaniach kryterium wyłączenia z udziału były wyniki badań laboratoryjnych przekraczające normy dotyczące czynności wątroby. W przypadku programu lekowego uzyskanie aktywności AIAT lub AspAT $> 5 \times$ GGN lub AIAT lub AspAT $> 3 \times$ GGN przy jednoczesnym stężeniu bilirubiny $> 2 \times$ GGN uniemożliwiały wyłączenie do programu</p>
--	---	---	---	-------------------	--	---

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Program lekowy [^]	AURORA F/F/KEPLER	Keating 2018	EVOLVE (Taylor-Cousar 2017)	Donaldson 2018	Schwarz 2020	Komentarz
			oraz ≤ 45 ml/min/1,73 m ² u chorych w wieku 12 do 17 lat		u chorych w wieku ≥ 18 lat oraz ≤ 45 ml/min/1,73 m ² u chorych w wieku 12 do 17 lat	<p>lekowego. Zbliżone kryteria wyłączenia z powodu zaburzeń funkcjonowania wątroby zostały przedstawione w pozostałych badaniach: całkowite stężenie bilirubiny $\geq 2 \times$ GGN i aktywność ALT, AST, GGTP $\geq 3 \times$ GGN. W analizowanych próbach klinicznych przedstawiono ponadto dodatkowe kryteria wyłączenia w tym dotyczące zaburzeń czynności nerek oraz stężenia hemoglobiny.</p> <p>W badaniu <i>Donaldson 2018</i> nie przedstawiono kryteriów wyłączenia dotyczących tej kategorii.</p>
Pozostałe kryteria						
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ciąża, planowanie ciąży oraz karmienie piersią po rozważeniu korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki ▪ brak zgody na monitorowanie efektów klinicznych leczenia na podstawie danych zebranych przez świadczeniodawcę lub płatnika w systemach informacyjnych 	<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 	<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 	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 	<p>KRYTERIA CZĘŚCIOWO ZGODNE</p> <p>Kryterium wyłączenia dotyczące ciąży, planowania ciąży oraz karmienia piersią jest zawarte w programie lekowym oraz we wszystkich badaniach z wyjątkiem próby <i>Donaldson 2018</i>. Ponadto, z programu lekowego dyskwalifikowani są również chorzy niewyrażający zgody na monitorowanie efektów klinicznych leczenia. Dodatkowym kryterium uniemożliwiającym przystąpienie do</p>

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Program lekowy [^]	AURORA F/F/KEPLER	Keating 2018	EVOLVE (Taylor-Cousar 2017)	Donaldson 2018	Schwarz 2020	Komentarz
	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		<p>w przypadku osób aktywnych seksualnie</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 		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	badania w próbach <i>Keating 2018</i> , <i>EVOLVE</i> oraz <i>Schwarz 2020</i> było nadużywanie alkoholu lub używanie narkotyków. W badaniu <i>Donaldson 2018</i> nie przedstawiono kryteriów wykluczenia dotyczących tej kategorii.

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 iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor z iwakaftorem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

W celu oceny zgodności populacji badań włączonych do porównania pośredniego (*AURORA F/F/KEPLER*, *Keating 2018*, *EVOLVE*, *Donaldson 2018*, *Schwarz 2020*) z proponowanym programem lekowym porównano kryteria włączenia w poszczególnych próbach z wnioskowanym programem lekowym.

Kryteria włączenia dotyczące jednostki chorobowej w analizowanych badaniach są spójne z kryteriami zaproponowanymi we wnioskowanym programie lekowym. W obu przypadkach włączani są chorzy z mukowiscydozą, którzy mieli mutację F508del w przynajmniej jednym allelu genu CFTR, a więc populacja poddana ocenie w ramach porównania pośredniego (genotyp F/F) spełniała ten warunek. W próbie *Donaldson 2018* kwalifikowano ogólnie chorych z dwoma najczęstszymi mutacjami dla mukowiscydozy, ale w obrębie 14 ramion badania podano osobno wyniki oceny w grupie pacjentów homozygotycznych względem mutacji F508del. W badaniach *AURORA F/F/KEPLER*, *EVOLVE* oraz *Schwarz 2020* wymagano, by chorzy mieli status homozygoty względem delecji F508del w genie CFTR (populacja F/F) – z kolei w próbach *Keating 2018* oraz wspomnianej *Donaldson 2018* uwzględniano pacjentów zarówno ze statusem homozygoty, jak i heterozygoty (populacja F/MF). Ocena w populacji F/MF nie była rozpatrywana w tym porównaniu pośrednim (wyniki takiej oceny przedstawiono w osobnym rozdziale), ale w każdym z analizowanych badań przedstawiono osobno wyniki dla populacji F/F i to one zostały wykorzystane w ramach prowadzonych obliczeń.

Wśród kryteriów włączenia wyróżniano również wiek. W założeniach programu lekowego ustalono wiek kwalifikowanych pacjentów na przynajmniej 6 lat. W badaniach *AURORA F/F/KEPLER*, *EVOLVE* oraz *Schwarz 2020* pozytywną kwalifikację uzyskują chorzy w wieku co najmniej 12 lat, natomiast w pozostałych próbach (*Keating 2018*, *Donaldson 2018*) kryterium włączenia do badania spełniali chorzy w wieku co najmniej 18 lat. W porównaniu z programem lekowym analizowane badania oceniały więc nieco węższą podgrupę chorych. Należy jednak zaznaczyć, że Wnioskodawca dostarczył dodatkowe analizy, pozwalające na porównawczą analizę skuteczności terapii trójlekowej wśród chorych o genotypie F/F w wieku 6-11 lat, co łącznie z analizą w niniejszym rozdziale pokrywa całą populację potencjalnie uwzględnianą w programie lekowym – ponadto, odnaleziono również badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, które również oceniały populacje w wieku przynajmniej 6 lat.

We wnioskowanym programie lekowym nie przedstawiono kryterium wyników badania spirometrycznego. Z kolei, w analizowanych próbach klinicznych wyróżniono konieczność osiągnięcia FEV1 w zakresie 40-90%. W badaniu *Schwarz 2020* wynik tego pomiaru mógł zawierać się w szerszym zakresie – 25-90%. Wśród dodatkowych kryteriów włączenia w badaniach przedstawiono masę ciała/BMI oraz gotowość

do pozostania na ustalonej dawce leczenia stosowanego w terapii mukowiscydozy. W badaniu *Schwarz 2020* dodatkowym warunkiem przystąpienia do próby było wystąpienie co najmniej jednego z określonych objawów klinicznych (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) podczas wcześniejszego leczenia terapią skojarzoną lumakaftor/iwakaftor, które ustąpiły przed skryningiem oraz zakończenie powyższego leczenia około 12 tygodni przed kwalifikacją. Kryteria te nie są zawarte we wnioskowanym programie.

Kryteria wykluczenia z badania były zawarte we wszystkich próbach z wyjątkiem badania *Donaldson 2018*. Wśród kryteriów wykluczenia z programu lekowego oraz badań klinicznych wyodrębniono kategorie dotyczące schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych, stosowania dodatkowego leczenia/udziału w innym badaniu, wyników badań laboratoryjnych oraz pozostałe.

Schorzenia współistniejące uniemożliwiające udział w programie lekowym uwzględniały występowanie ciężkiej niewydolności wątroby, stan po przeszczepieniu narządu, dziedziczną nietolerancję galaktozy, niedobór laktazy lub zespół złego wchłaniania oraz nadwrażliwość na lek. Zbliżone kryteria wykluczenia przedstawiono w analizowanych badaniach klinicznych. Ciężkie schorzenia wątroby dyskwalifikowały z włączenia do wszystkich prób klinicznych z wyjątkiem badania *Donaldson 2018*, w którym nie przedstawiono żadnych kryteriów wykluczenia. Podobnie, stan po przeszczepieniu narządu (w tym w szczególności płuc) uniemożliwiał przystąpienie do badań. Wśród pozostałych warunków wykluczających włączenie do prób klinicznych, które nie zostały przedstawione w kryteriach programu lekowego wyróżniono występowanie ostrych zakażeń, szczególnie w obrębie dróg oddechowych. Ponadto, w próbie *Keating 2018* wykluczano pacjentów z hemolizą w wywiadzie, występowaniem czynników ryzyka choroby *Torsade de Pointes* oraz ostrymi schorzeniami niezwiązanymi z mukowiscydozą, które pojawiły się 14 dni przed pierwszą dawką leków stosowanych w badaniach. Pacjenci z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej również nie mogli przystąpić do powyższego badania. W próbach *Keating 2018* oraz *EVOLVE* jednym z kryteriów wykluczenia było stwierdzenie czasu trwania odstępu QTc > 450 ms. Dodatkowym kryterium wykluczenia, które pojawiło się wyłącznie w badaniu *EVOLVE* były zaburzenia oczne, wśród których wyróżniono kataraktę, zmętnienie soczewki, uwidocznienie szwu soczewki „Y” oraz klinicznie istotne zmiany warstwowe w oku.

Kryterium wykluczenia z programu lekowego jest konieczność stosowania silnych induktorów izoenzymu CYP3A, wśród których wyróżniono ryfampicynę, ryfabutyne, fenobarbital, karbamazepinę, fenytoinę oraz ziele dziurawca. W badaniach *AURORA F/F/KEPLER*, *EVOLVE* oraz *Schwarz 2020* kryterium uniemożliwiającym przystąpienie do badania było stosowanie zabronionych terapii wyróżnionych w protokole. 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 programie lekowym oraz w większości analizowanych badań klinicznych wyodrębniono kryteria dotyczące wyników badań laboratoryjnych wskazujące na zaburzenia czynności poszczególnych narządów. W programie lekowym dyskwalifikowano pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w przypadku stwierdzenia aktywności AlAT lub AspAT > 5 x GGN lub AlAT lub AspAT > 3 x GGN przy jednoczesnym stężeniu bilirubiny > 2 x GGN. Zaburzenia czynności wątroby stanowiły kryterium wykluczenia większości badań klinicznych, a punkty odcięcia oraz analizowane parametry były zbliżone do uwzględnionych w programie lekowym. W analizowanych próbach klinicznych kryteria zaburzeń czynności wątroby uwzględniały: stężenie bilirubiny ≥ 2 x GGN oraz aktywność ALT, AST, GGTP ≥ 3 x GGN. W badaniach przedstawiono również kryteria wykluczenia uwzględniające zaburzenia funkcjonowania nerek oraz stężenie hemoglobiny. W próbach *AURORA F/F/KEPLER* oraz *Keating 2018* dyskwalifikowano chorych ze stężeniem hemoglobiny < 10 g/dl. Pacjenci z wynikiem oceny wskaźnika przesączania kłębuszkowego na poziomie $\leq 50/45$ ml/min/1,73 m² (w zależności od wieku) nie mogli przystąpić do badań *AURORA F/F/KEPLER*, *Keating 2018*, *EVOLVE* oraz *Schwarz 2020*.

Wśród pozostałych kryteriów wykluczenia w każdym badaniu klinicznym oraz we wnioskowanym programie lekowym pojawia się ciąża, planowanie ciąży oraz karmienie piersią. Ponadto, do badań klinicznych nie włączano również pacjentów nadużywających alkohol oraz używających narkotyków.

Podsumowując, należy uznać, że włączone badania przedstawiają wiarygodną zewnętrzną populację, reprezentatywną dla chorych mogących potencjalnie uczestniczyć w planowanym programie lekowym.

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: *AURORA F/F*, *Keating 2018* oraz *KEPLER*. W każdym z nich porównano terapię

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

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 37. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

Badanie	Interwencja	Kontrola	Dodatkowe informacje
<i>AURORA F/F</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 (trzykładnikowa 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 tabletki 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 (poprzedzał ją 4-tygodniowy okres skryningu)
<i>Keating 2018</i>	<p><u>Część pierwsza – ocena w populacji F/MF</u></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 iwakaftorem 	<p><u>Część pierwsza – ocena w populacji F/MF</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PBO + SoC: potrójne placebo dopasowane do schematu dawkowania w grupie interwencji <p><u>Część druga – ocena w populacji F/F</u></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 badaniu chorzy

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Interwencja	Kontrola	Dodatkowe informacje
	150 mg podawanym co 12 godzin. 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 tezakafktorem 100 mg podawanym raz dziennie oraz z iwakaftorem 150 mg podawanym co 12 godzin. 	<ul style="list-style-type: none"> PBO + TEZ/IVA + SoC: tezakafktor 100 mg raz dziennie w skojarzeniu z iwakaftorem 150 mg podawanym co 12 godzin, placebo dopasowane do eleksakaftoru stosowanego w ramieniu interwencji 	<ul style="list-style-type: none"> 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
KEPLER	Eleksakaftor/tezakafktor/iwakaftor + iwakaftor + standardowe postępowanie (ELX/TEZ/IVA + IVA + SoC) <ul style="list-style-type: none"> Eleksakaftor 100 mg + tezakafktor 50 mg + iwakaftor 75 mg (trzykomponentowa tabletkowa) podawane jako 2 tabletki raz dziennie, rano Iwakaftor 150 mg, podawane w postaci 1 tabletki wieczorem Placebo (w celu utrzymania zaślepienia) 	Tezakafktor/iwakaftor (PBO + TEZ/IVA + SoC) <ul style="list-style-type: none"> Tezakafktor 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"> 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 Tezakafktor 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	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie prowadzono przez 24 tygodnie
Donaldson 2018	TEZ/IVA + SoC Tezakafktor 100 mg raz dziennie w skojarzeniu z iwakaftorem 150 mg podawanym co 12 godzin	PBO + SoC Placebo dopasowane do stosowanych schematów leczenia	<ul style="list-style-type: none"> 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,

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Interwencja	Kontrola	Dodatkowe informacje
			które stosowane było również w pozostałych badaniach oceniających ramię tezakaftor/iwakaftor, uwzględnionych w porównaniu pośrednim.
<i>Schwarz 2020</i>	TEZ/IVA + SoC Tezakaftor 100 mg w skojarzeniu z iwakaftorem 150 mg (jedna tabletka zawierająca oba składniki podawana rano) + 150 mg iwakaftoru podawanego wieczorem	PBO + SoC Placebo dopasowane do grupy interwencji	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie prowadzono przez 8 tygodni

W ramach porównania pośredniego zaplanowano porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii trójlekowej ELX/TEZ/IVA + IVA + SoC (trójskładnikowa tabletka + dodatkowa tabletka + standardowe postępowanie), w porównaniu do standardowego postępowania (SoC), przez wspólny komparator TEZ/IVA + SoC (tabletka dwuskładnikowa + standardowe postępowanie). Interwencje stosowane w ramieniu ELX/TEZ/IVA + IVA + SoC, obecnym w badaniach *AURORA F/F*, *Keating 2018* oraz *KEPLER* były zgodne pod względem sumarycznej dawki terapii trójlekowej – w badaniach pacjenci otrzymali eleksakaftor 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 *AURORA F/F* oraz *KEPLER* 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 (tabletka doustna) i w takiej samej sumarycznej dziennej dawce poszczególnych składników (forma podania mogła mieć jedynie znaczenie praktyczne). Leczenie w badaniach *AURORA F/F* oraz *Keating 2018* trwało 4 tygodnie, natomiast w próbie *KEPLER* 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 eleksakaftoru (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 delecji w genie *CFTR* (populacja F/F). Komparator dla tego skojarzenia, wykorzystany w porównaniu pośrednim, 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. 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 tabletka skojarzona tezakaftor/iwakaftor 100/150 mg podawana rano i jedna tabletka 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 *AURORA F/F* oraz *Keating 2018* po stronie terapii *ELX/TEZ/IVA*. Leczenie w badaniu *Schwarz 2020* trwało 8 tygodni, natomiast najdłuższy okres leczenia zastosowano w badaniach *KEPLER* 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 *AURORA F/F*, *Keating 2018*, *KEPLER* 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) przewlekle, 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 chorzy stosujący takie leczenie powinni mieć wykonywane badania spirometryczne według odpowiednich 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 mukowiscydozy w trakcie badania, należy przypuszczać że standardowa praktyka kliniczna była podobna również 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 pośredniego postanowiono przeprowadzić prostą metodą Buchera. Szczegóły odnośnie do tej metody przedstawiono w rozdziale poświęconym opisowi metod statystycznych wykorzystanych w niniejszym raporcie.

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, częstość występowania infekcyjnych zaostrzeń płucnych, w tym ciężkich, a także wartość współczynnika BMI.

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

Tabela 38. Zestawienie punktów końcowych oceny skuteczności klinicznej w ramach porównania pośredniego ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

Punkt końcowy	Definicja	Minimalna różnica istotna klinicznie wyniku danego punktu końcowego (MCID)	Kategoria wg wytycznych i uzasadnienie (APD Kaftrio 2022)
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 ≥ 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:
Czynność płuc - zmiana wartości FEV1	Zmiana wartości FEV1 (w litrach) w okresie leczenia Oceniano zarówno bezwzględną, jak i względną zmianę	Nie ustalono	<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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Punkt końcowy	Definicja	Minimalna różnica istotna klinicznie wyniku danego punktu końcowego (MCID)	Kategoria wg wytycznych i uzasadnienie (APD Kaftrio 2022)
			<ul style="list-style-type: none"> • 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[†]
Częstość występowania infekcyjnych zaostrzeń płucnych	Częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych definiowanych według kryteriów MedDRA jako zaostrzenie objawów ze strony płuc z powodu zakażenia w przebiegu mukowiscydozy	Nie dotyczy	<p>AOTMIT: <u>Punkt końcowy istotny klinicznie</u>, 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 łąknienia)
Częstość występowania ciężkich zaostrzeń płucnych	Częstość występowania zaostrzeń płucnych kwalifikowanych jako ciężkie (ang. <i>serious</i>)	Nie dotyczy	<ul style="list-style-type: none"> • 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[†]
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</i> 2019)	<p>AOTMIT: <u>Punkt końcowy o wiarygodnie wykazanym związku z punktem końcowym istotnym klinicznie (śmiertelnością)</u> w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego</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)

Punkt końcowy	Definicja	Minimalna różnica istotna klinicznie wyniku danego punktu końcowego (MCID)	Kategoria wg wytycznych i uzasadnienie (APD Kaftrio 2022)
Stężenie jonów chlorkowych w pocie	Zmiany wartości stężenia jonów chlorkowych w pocie (w mmol/l)	Nie ustalono	<ul style="list-style-type: none"> • 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[†] <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 • 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 2022);

† zgodnie z wynikami opublikowanego przeglądu systematycznego Habib 2015 (APD Kaftrio 2022);

†† 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 2022);

[^] 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 2022);

^{^^} 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;

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakafator/tezakafator/iwakafator
+ iwakafator)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del 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 2022*).

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 2022*). 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 (prog uznawanego za graniczny dla diagnozy mukowiscydozy) (*APD Kaftrio 2022*).

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 *AURORA F/F* 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 *AURORA F/F*, jak i wyniki badania *KEPLER*, 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 (*AURORA F/F*, *Keating 2018*, *KEPLER* 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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

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*), 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. 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.

6.5 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.

6.5.1 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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

4 punkty. Po stronie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC uwzględniono wynik metaanalizy badań *AURORA F/F*, *Keating 2018* i *KEPLER*, a dla porównania PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC – wyniki badania *EVOLVE*.

Tabela 39. 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, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

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>AURORA F/F</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>KEPLER</i>	24 tyg.	87	17,1 (14,1; 20,1), SD: 13,99*	88	1,2 (-1,7; 4,2), SD: 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>AURORA F/F</i> , <i>Keating 2018</i> , <i>KEPLER</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.

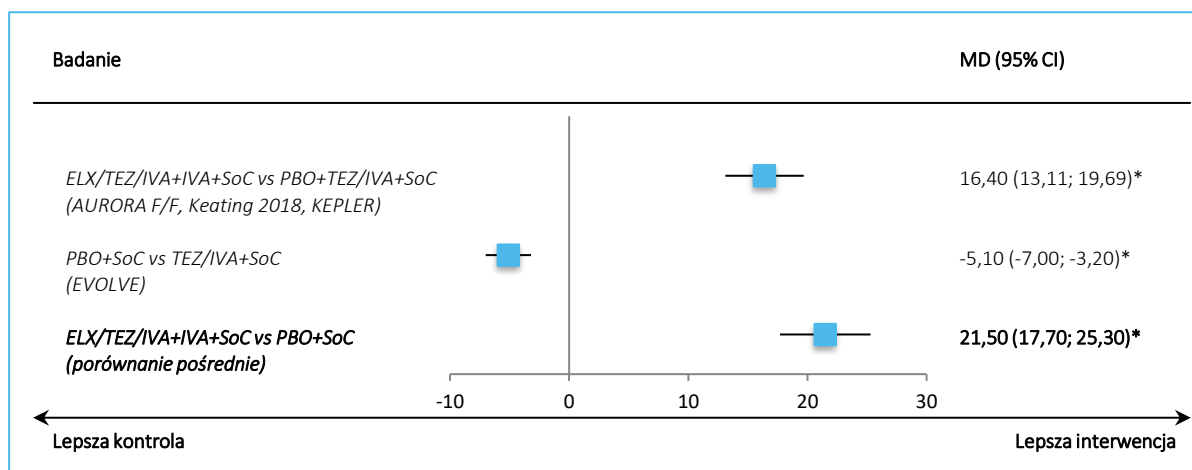
W porównaniu bezpośrednim wykazano zwiększenie wartości punktacji w domenie oddechowej kwestionariusza CFQ-R w trakcie leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, w badaniu *AURORA F/F* i *KEPLER* wyniki były istotne statystycznie, odpowiednio MD = 17,4 pkt. (95% CI: 11,8; 23,0), p < 0,0001 i MD = 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).

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

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 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 20. Ocena bezwzględnej zmiany w kwestionariuszu CFQ-R w obrębie domeny oddechowej (jakość życia); porównanie pośrednie; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



* różnica istotna klinicznie.

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

6.5.2.1 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.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

W porównaniu pośrednim po stronie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC wykorzystano wynik metaanalizy badań *AURORA F/F, Keating 2018* i *VX18-445-109*, natomiast po stronie PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC – wynik metaanalizy badań *EVOLVE* i *Donaldson 2018*.

Tabela 40. Wyniki porównania pośredniego dla oceny bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1 [p.p.]; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

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>AURORA F/F</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>KEPLER</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>AURORA F/F, Keating 2018, KEPLER</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 vs PBO+TEZ/IVA+SoC we wszystkich trzech analizowanych badaniach wykazało istotne statystycznie i istotne klinicznie zwiększenie bezwzględnych zmian ppFEV1 o ok. 10 punktów procentowych, *AURORA F/F*: 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

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

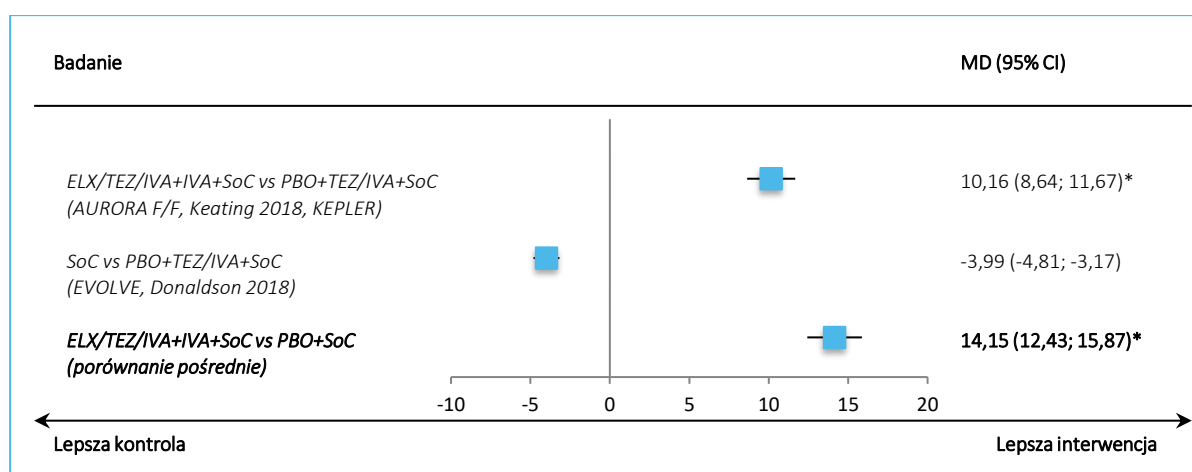
w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

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; 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 21. Ocena bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1; porównanie pośrednie; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



* różnica istotna klinicznie.

6.5.2.2 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*

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

2018, natomiast po stronie PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC – wynik metaanalizy badań *EVOLVE* i *Donaldson 2018*.

Tabela 41. Wyniki porównania pośredniego dla oceny względnej zmiany [%] odsetka wartości należnej FEV1 [p.p.]; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

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</i> , <i>Donaldson 2018</i>)						-6,82 (-8,26; -5,38); IS
ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie)						<u>24,62 (13,39; 35,85); IS[@]</u>

* 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

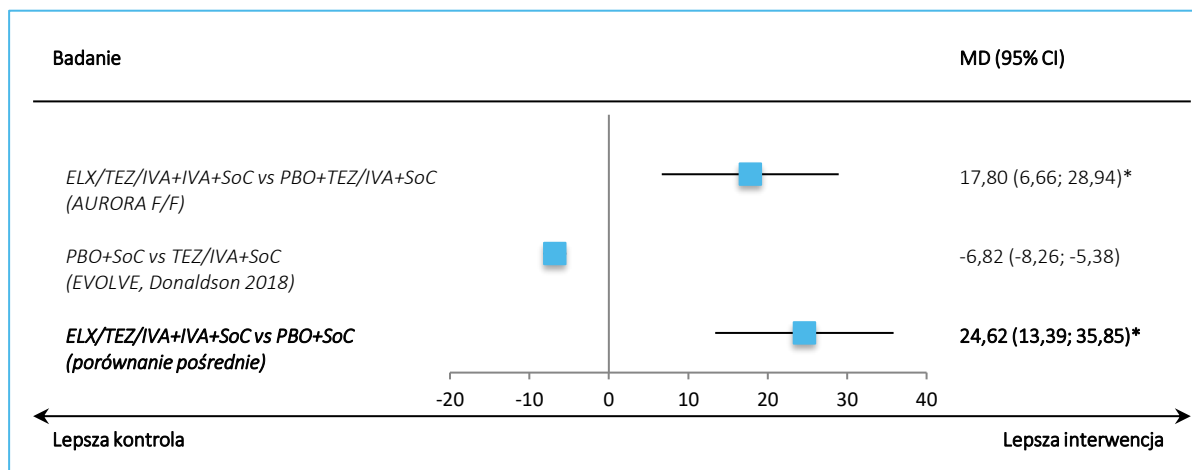
Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakافتor/tezakافتor/iwakافتor
+ iwakافتor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

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.

Wykres 22. Ocena względnej zmiany [%] odsetka wartości należnej FEV1; porównanie pośrednie; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



* różnica istotna klinicznie.

6.5.3 Wydolność płuc – wartość bezwzględna FEV1 [litry]

6.5.3.1 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 42. Wyniki porównania pośredniego dla oceny bezwzględnej zmiany wartości FEV1 [litry]; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

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*
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 vs 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*).

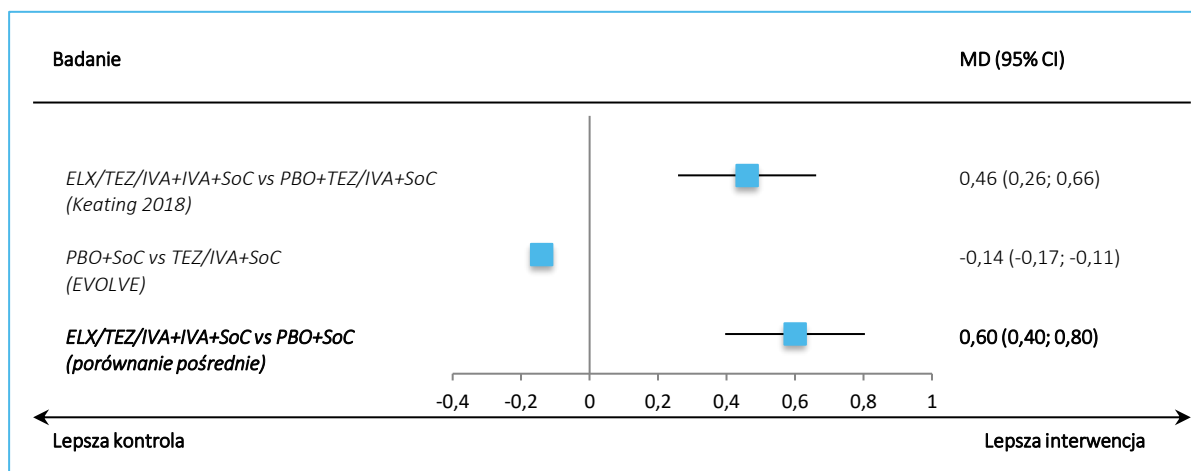
W porównaniu pośrednim oszacowano, że terapia ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC powodowała statystycznie istotną poprawę bezwzględnej zmiany wartości FEV1, o 0,60 litra (95% CI: 0,40; 0,80), w porównaniu do standardowej terapii objawowej.

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Wykres 23. Ocena bezwzględnej zmiany wartości FEV1 [litry]; porównanie pośrednie; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



6.5.3.2 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 43. Wyniki porównania pośredniego dla oceny względnej zmiany [%] wartości FEV1 [litry]; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Okres obserwacji	Interwencja		Komparator		Różnica między grupami MD (95% CI), p [p.p.]
		N	Średnia zmiana (SD) [%]	N	Średnia zmiana (SD) [%]	
ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie)						<u>25,33 (14,98; 35,68); IS</u>

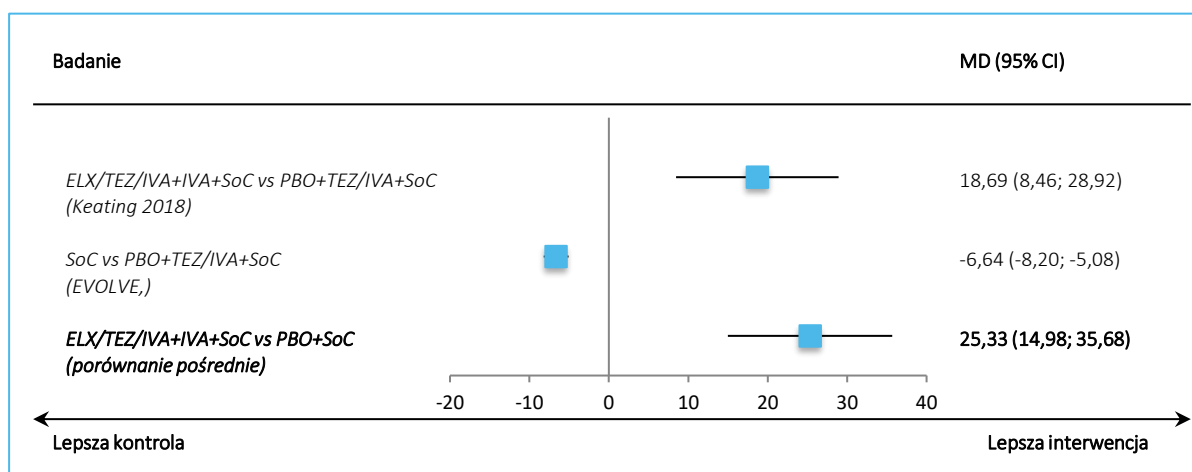
* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 24. Ocena względnej zmiany [%] wartości FEV1 [litry]; porównanie pośrednie; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



6.5.4 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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

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 *AURORA F/F*, a po stronie komparatora metaanalizę danych z badań *Schwarz 2020*, *EVOLVE* i *Donaldson 2018* (w badaniach tych podano, że były to zaostrzenia infekcyjne).

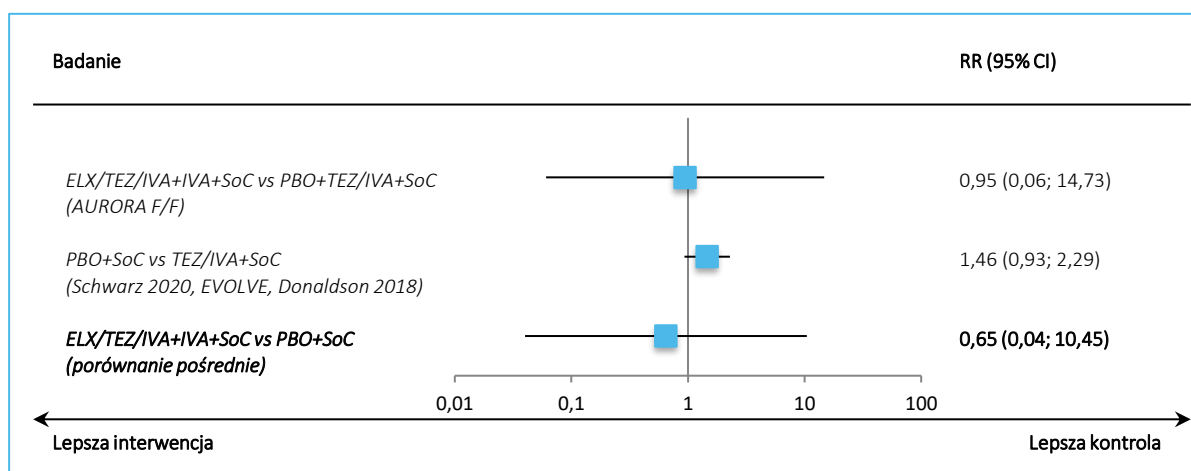
Tabela 44. Wyniki porównania pośredniego dla oceny ciężkich infekcyjnych zaostrzeń płucnych; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

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>AURORA F/F</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
<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>AURORA F/F</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</i> , <i>EVOLVE</i> , <i>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 znamienych różnic w ryzyku wystąpienia ciężkich zaostrzeń płucnych. Porównanie pośrednie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs 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 25. Wyniki porównania pośredniego dla oceny ciężkich infekcyjnych zaostrzeń płucnych; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



6.5.5 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 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 *AURORA F/F*, *Keating 2018* i *VX18-445-109*, a po stronie komparatora metaanalizę danych z badań *Schwarz 2020*, *EVOLVE* i *Donaldson 2018*.

Tabela 45. Wyniki porównania pośredniego dla oceny infekcyjnych zaostrzeń płucnych; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

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>AURORA F/F</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>KEPLER</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

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

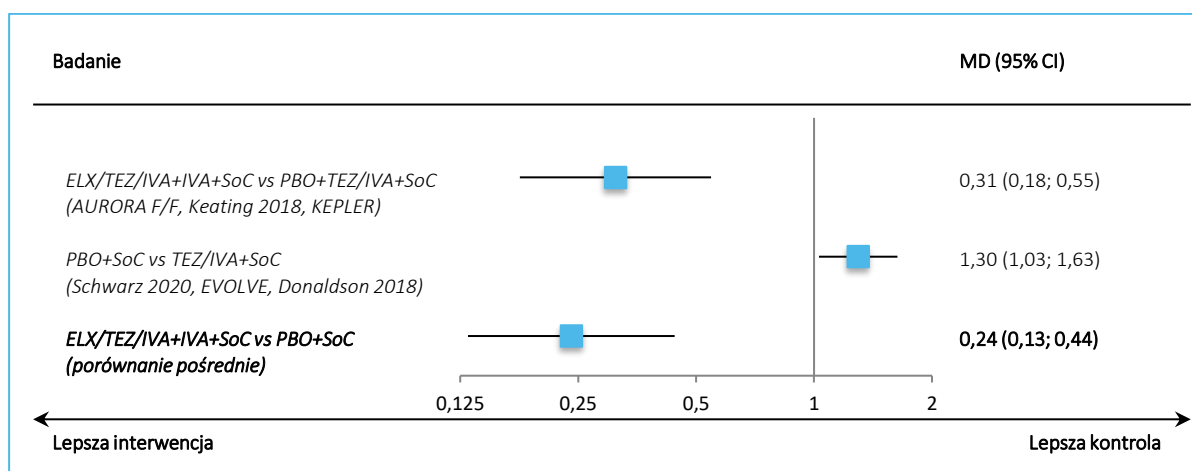
w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Interwencja	Komparator	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)		
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>AURORA F/F, Keating 2018 KEPLER</i>)			0,31 (0,18; 0,55); IS	-0,20 (-0,28; -0,12); IS; NNT = 6 (4; 9)
PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>Schwarz 2020, EVOLVE, 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)			0,24 (0,13; 0,44); IS	-0,28 (-0,39; -0,17); IS; NNT = 4 (3; 6)

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 vs 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 26. Wyniki porównania pośredniego dla oceny infekcyjnych zaostrzeń płucnych; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



6.5.6 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 badań *AURORA F/F* oraz *KEPLER*, a dla porównania PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC – wyniki badania *EVOLVE*.

Tabela 46. Wyniki porównania pośredniego dla zmiany wartości wskaźnika BMI [kg/m^2]; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

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>AURORA F/F</i>	4 tyg.	55	bd.	52	bd.	0,60 (0,41; 0,79), p < 0,0001[@]
<i>KEPLER</i>	24 tyg.	87	1,59 (1,33; 1,86)	88	0,15 (-0,11; 0,41)	1,44 (1,07; 1,81), p < 0,0001[@]
Porównanie bezpośrednie - SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC						
<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†

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakافتور/tezakافتور/iwakافتور
+ iwakافتور)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del 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]	
Porównanie pośrednie						
ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>AURORA F/F</i> , <i>KEPLER</i>)						1,00 (0,18; 1,83), IS[Ⓜ]
PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (wynik badania <i>EVOLVE</i>)						-0,06 (-0,19; 0,08); NS
ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie)						1,06 (0,23; 1,90), IS[Ⓜ]

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z publikacji;

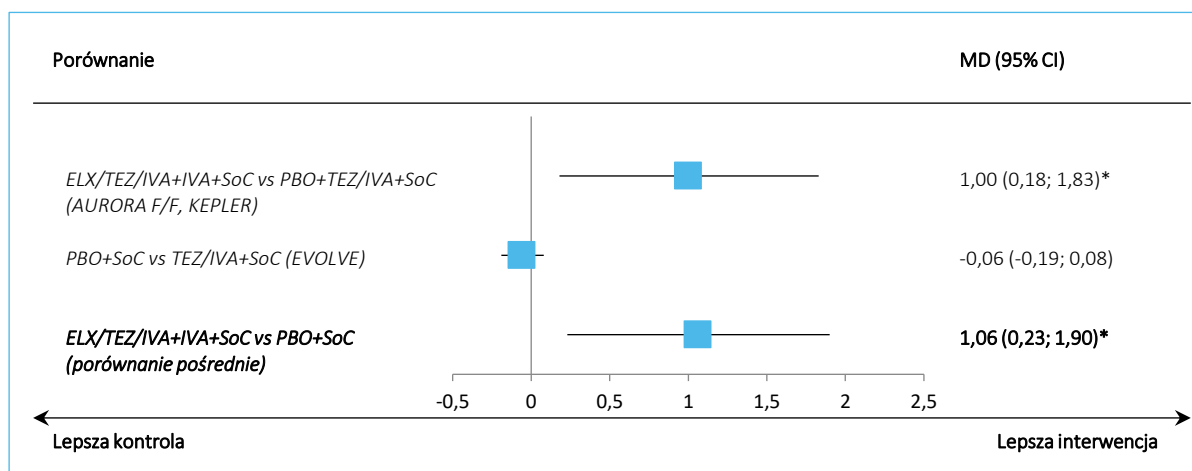
† w publikacji oceniano porównanie TEZ/IVA+SoC vs PBO+SoC MD = -0,06 (95% CI: -0,08; 0,19), na potrzeby niniejszego porównania przedstawiono wynik dla PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC;

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

W badaniu *AURORA F/F* wykazano istotne statystycznie zwiększenie wartości współczynnika BMI w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do PBO+TEZ/IVA+SoC o 0,60 (95% CI: 0,41; 0,79) kg/m², p < 0,0001. Jeszcze większy efekt odnotowano w dłuższym okresie obserwacji badania *KEPLER* – BMI uległo zwiększeniu średnio o 1,44 (95% CI: 1,07; 1,81) kg/m² i zmiana ta również była istotna (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 wskazywał na istotne statystycznie zwiększenie wartości współczynnika BMI o 1,06 (95% CI: 0,23; 1,90) kg/m². Zmiana była również istotna klinicznie (próg MCID = 0,3).

Wykres 27. Zmiana wskaźnika BMI; porównanie pośrednie; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥12 lat.



* różnica istotna klinicznie.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

6.5.7 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 *AURORA F/F* i *Keating 2018*, natomiast po stronie PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC – wynik metaanalizy badań *EVOLVE* i *Donaldson 2018*.

Tabela 47. Wyniki porównania pośredniego dla oceny średniej bezwzględnej zmiany stężenia chlorków w pocie [mmol/l]; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

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>AURORA F/F</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) SD: 12,63*	7	0,8 (-9,3; 11,0), SD: 10,97*	-40,40 (-51,46;-29,34), p < 0,0001*
<i>KEPLER</i>	24 tyg.	87	-46,2 (-48,7;-43,7) SD: 11,90	88	42,8 (-46,2;-39,3), SD: 11,49*	-42,8 (-46,2;-39,3), 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>AURORA F/F</i> , <i>Keating 2018</i> , <i>KEPLER</i>)						<u>-44,38 (-46,11;-40,64);</u> 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)						<u>-51,40 (-56,88;-45,91);</u> 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.

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

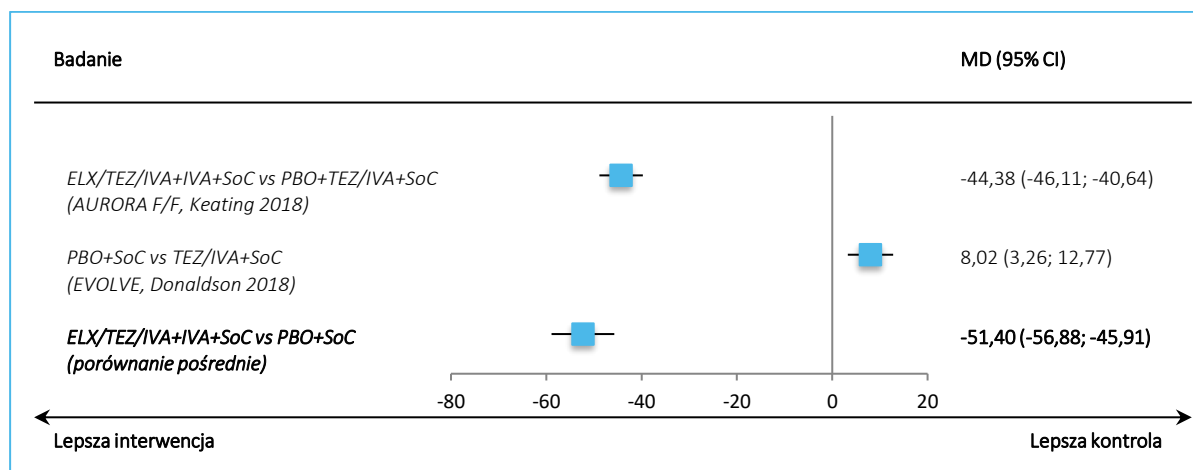
w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Porównanie bezpośrednie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC w analizowanych badaniach wykazało istotne statystycznie zmniejszenie średniej bezwzględnej zmiany stężenia chlorków w pocie o ponad 40 mmol/l, *AURORA F/F*: 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), $p < 0,0001$, *KEPLER*: -42,8 mmol/l (95% CI: -46,2; -39,3), $p < 0,0001$. 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 44,38 mmol/l (95% CI: -46,11; -40,64), 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 -51,40 mmol/l (95% CI: -56,88; -45,91).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 28. Ocena średniej bezwzględnej zmiany stężenia chlorków w pocie [mmol/l]; porównanie pośrednie; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



6.6 Bezpieczeństwo

Porównanie pośrednie bezpieczeństwa terapii skojarzonej eleksakaftorem/iwakaftorem/tezakaftorem + iwakaftorem dodanym do standardowej terapii objawowej (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC) ze standardową

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

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 *AURORA F/F*, *Keating 2018*, *KEPLER*) oraz komparatora (dane z badań *Schwarz 2020*, *EVOLVE*, *Donaldson 2018*). Obliczenia wykonano metodą Buchera.

6.6.1 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 *AURORA F/F*, *Keating 2018* i *KEPLER*, a po stronie PBO+SoC metaanalizę danych z badań *Schwarz 2020*, *EVOLVE* i *Donaldson 2018*.

Tabela 48. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs ogółem; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

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>AURORA F/F</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>KEPLER</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>AURORA F/F</i> , <i>Keating 2018</i> , <i>KEPLER</i>)			0,97 (0,87; 1,08); NS	-0,03 (-0,11; 0,06); NS

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

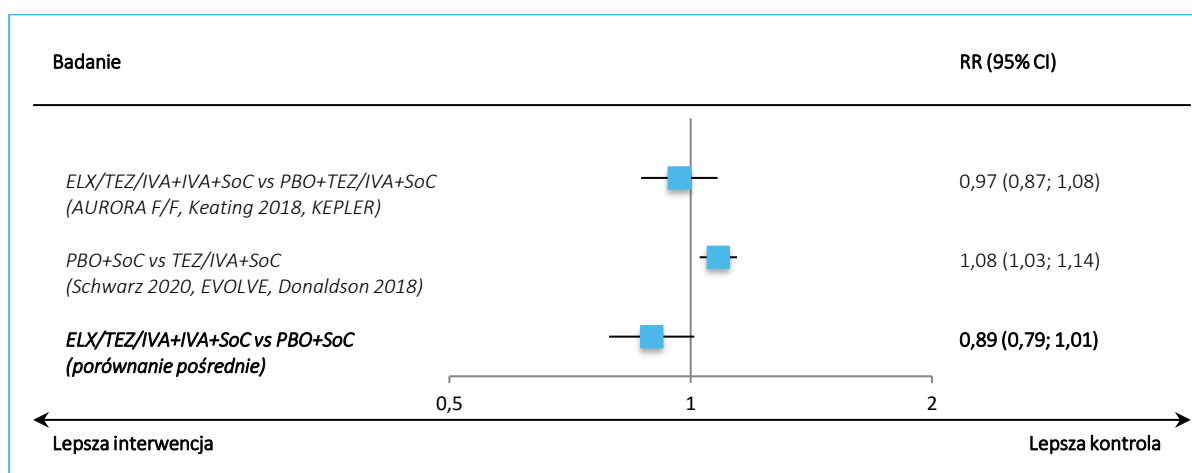
Badanie	Interwencja	Komparator	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n/N (%)	n/N (%)		
	PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC		1,08 (1,03; 1,14); IS	0,07 (0,02; 0,12); IS; NNH = 15 (9; 41)
(metaanaliza badań <i>Schwarz 2020, EVOLVE, Donaldson 2018</i>)				
	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC		<u>0,89 (0,79; 1,01); NS</u>	<u>-0,10 (-0,19; 0,00); NS</u>
(porównanie pośrednie)				

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku porównania terapii trójskładnikowej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z dwuskładnikową PBO+TEZ/IVA+SoC nie stwierdzono znamienych 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 vs PBO+SoC wskazywało na podobny profil bezpieczeństwa: RR = 0,89 (95% CI: 0,79; 1,01).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 29. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs ogółem; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



6.6.2 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 *AURORA F/F*, a po stronie PBO+SoC metaanalizę danych z badań *Schwarz 2020* i *EVOLVE*.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Tabela 49. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs związanych z leczeniem (*related or possibly related*); populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

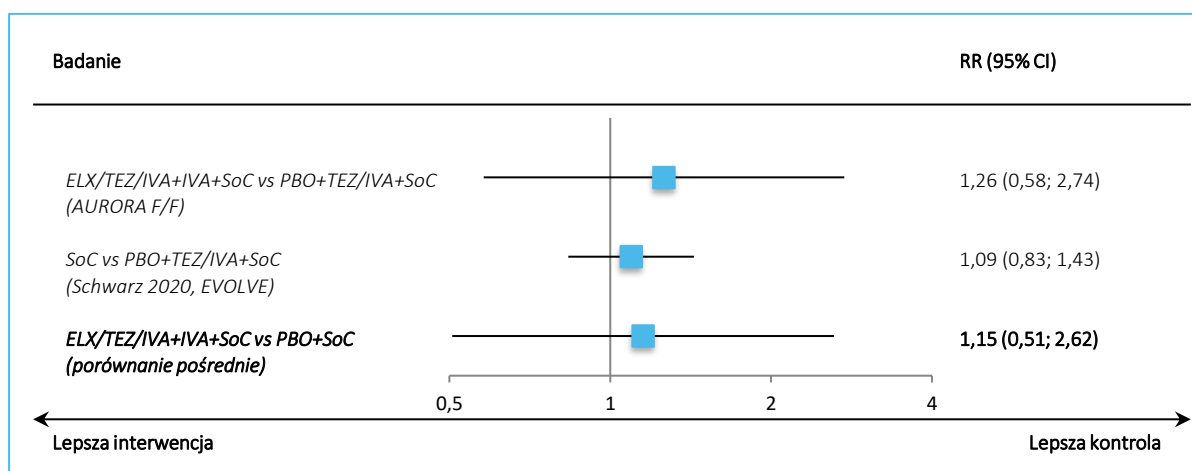
Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Porównanie bezpośrednie - ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC				
<i>AURORA F/F</i>	12/55 (21,8%)	9/52 (17,3%)	1,26 (0,58; 2,74); p = 0,5589	0,05 (-0,10; 0,20); p = 0,5555
Porównanie bezpośrednie - PBO+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC				
<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>AURORA F/F</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>

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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 vs 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 30. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs związanych z leczeniem; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



6.6.3 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 *AURORA F/F*, *Keating 2018* i *KEPLER*, a po stronie PBO+SoC – wynik metaanalizy danych z badań *Schwarz 2020*, *EVOLVE* i *Donaldson 2018*.

Tabela 50. Wyniki porównania pośredniego dla oceny ciężkich (*serious*) AEs; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

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>AURORA F/F</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>KEPLER</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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

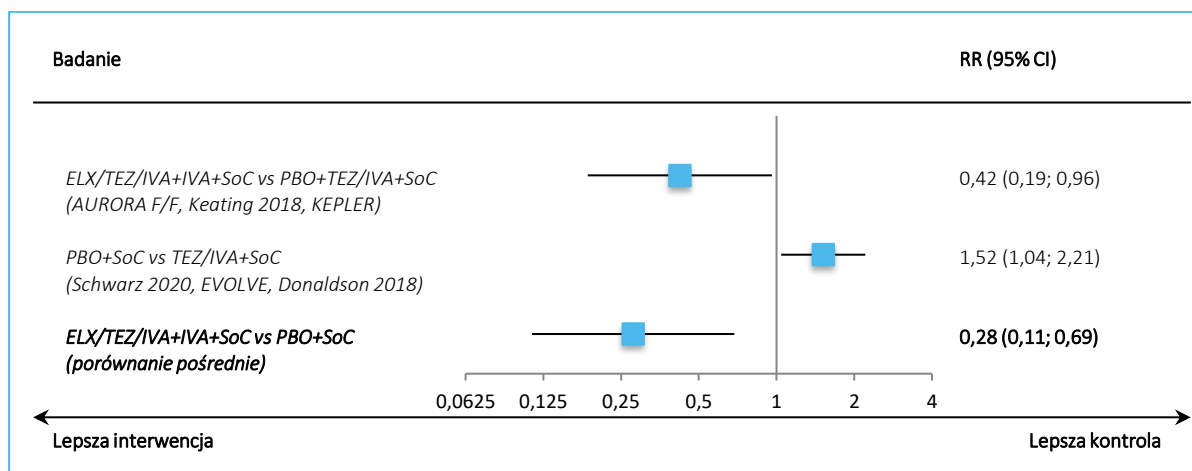
Badanie	Interwencja	Komparator	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n/N (%)	n/N (%)		
Porównanie bezpośrednie - PBO+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC				
<i>Schwarz 2020</i>	9/47 (19,1%)	5/50 (10,0%)	1,91 (0,69; 5,30); p = 0,2111	0,09 (-0,05; 0,23); p = 0,1999
<i>EVOLVE</i>	47/258 (18,2%)	31/251 (12,4%)	1,47 (0,97; 2,24); 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>AURORA F/F, Keating 2018, KEPLER</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)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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 vs 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 31. Wyniki porównania pośredniego dla oceny ciężkich AEs; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



6.6.4 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 51. Wyniki porównania pośredniego dla oceny ciężkich AEs związanych z leczeniem; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

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>AURORA F/F</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>AURORA F/F</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®
(eleksakftor/tezakftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

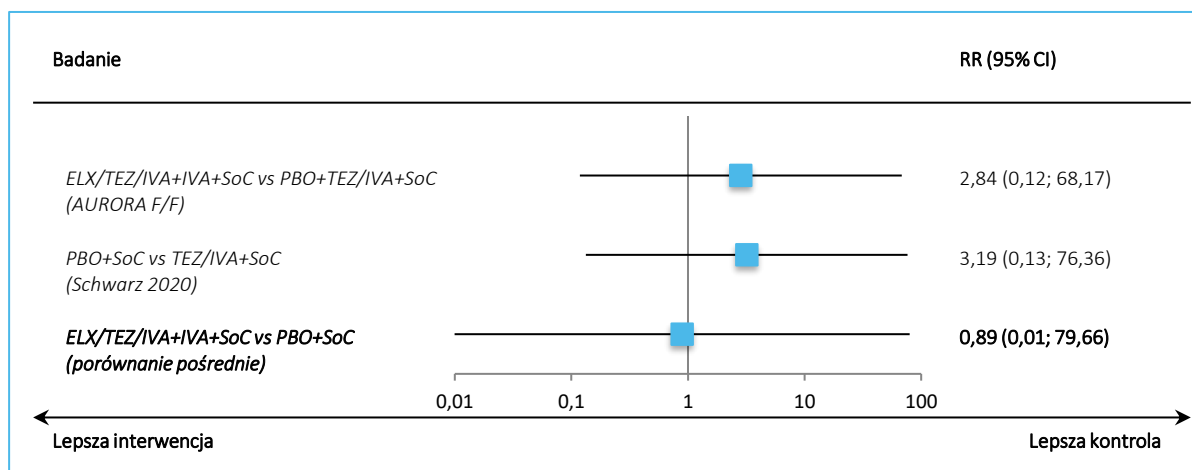
Badanie	Interwencja	Komparator	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n/N (%)	n/N (%)		
ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie)			0,89 (0,01; 79,66); NS	0,00 (-0,08; 0,07); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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 vs 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 32. Wyniki porównania pośredniego dla oceny ciężkich AEs związanych z leczeniem; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



6.6.5 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 *KEPLER*, natomiast po stronie PBO+SoC metaanalizę danych z badań *Schwarz 2020*, *EVOLVE* i *Donaldson 2018*.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Tabela 52. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs prowadzących do zakończenia leczenia; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

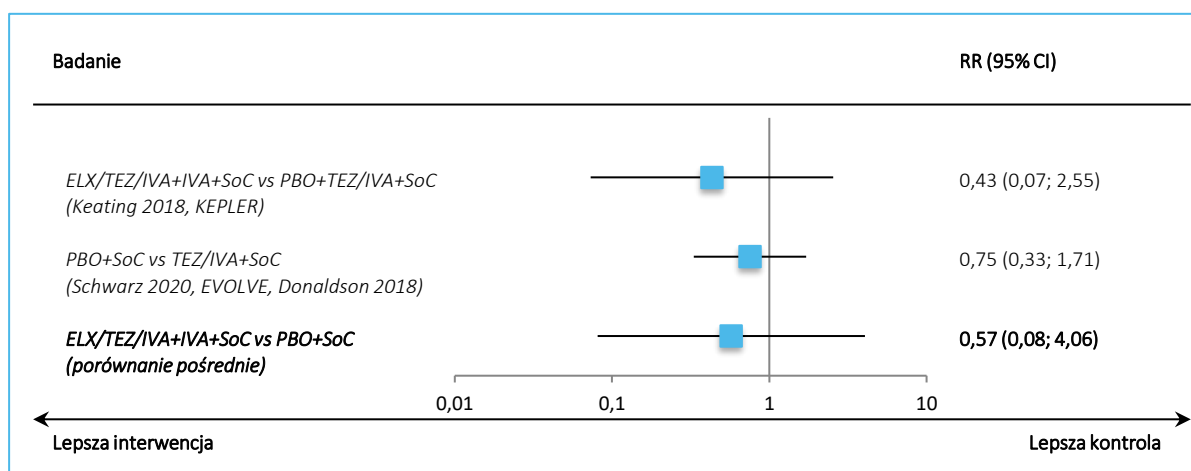
Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Porównanie bezpośrednie - ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC				
<i>Keating 2018</i>	1/21 (4,8%)	1/7 (14,3%)	0,33 (0,02; 4,65); p = 0,4141	-0,10 (-0,37; 0,18); p = 0,4969
<i>KEPLER</i>	1/87 (1,1%)	2/88 (2,3%)	0,51 (0,05; 5,48) 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, KEPLER</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>

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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 vs PBO+SoC również był nieistotny statystycznie, RR = 0,57 (95% CI: 0,08; 4,06).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 33. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs prowadzących do zakończenia leczenia; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



6.6.6 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 badań *Keating 2018* i *KEPLER*, natomiast po stronie PBO+SoC metaanalizę danych z badań *Schwarz 2020* i *EVOLVE*.

Tabela 53. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs prowadzących do czasowego wstrzymania leczenia; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

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>KEPLER</i>	2/87 (2,3%)	1/88 (1,1%)	2,02 (0,19; 21,90) p = 0,5621	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,5540
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

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakafator/tezakafator/iwakafator
+ iwakafator)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

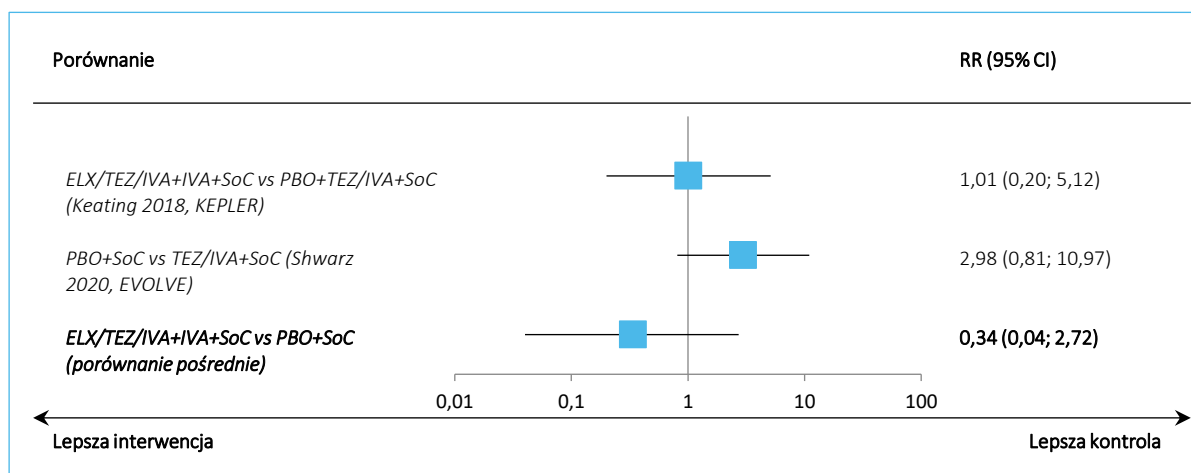
Badanie	Interwencja	Komparator	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n/N (%)	n/N (%)		
Porównanie pośrednie				
	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>Keating 2018</i> i <i>KEPLER</i>)		1,01 (0,20; 5,12); NS	0,00 (-0,05; 0,05); NS
	PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>Schwarz 2020</i> , <i>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>0,34 (0,04; 2,72); NS</u>	<u>-0,02 (-0,07; 0,03); NS</u>

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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 vs PBO+SoC również był nieistotny statystycznie, RR = 0,34 (95% CI: 0,04; 2,72).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 34. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs prowadzących do czasowego wstrzymania leczenia; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



6.6.7 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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

wykorzystano wyniki metaanalizy badań *AURORA F/F*, *Keating 2018* oraz *KEPLER*, a po stronie komparatora metaanalizę danych z badań *Schwarz 2020* i *EVOLVE*.

Tabela 54. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs o łagodnym nasileniu; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

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>AURORA F/F</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
<i>KEPLER</i>	48/87 (55,2%)	46/88 (52,3%)	1,06 (0,80; 1,39) p = 0,7006	0,03 (-0,12; 0,18) p = 0,7004
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>AURORA F/F</i> , <i>Keating 2018</i> , <i>KEPLER</i>)			1,08 (0,85; 1,36); NS	0,04 (-0,08; 0,15); NS
PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>Schwarz 2020</i> , <i>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>1,19 (0,88; 1,61); NS</u>	<u>0,08 (-0,06; 0,21); NS</u>

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

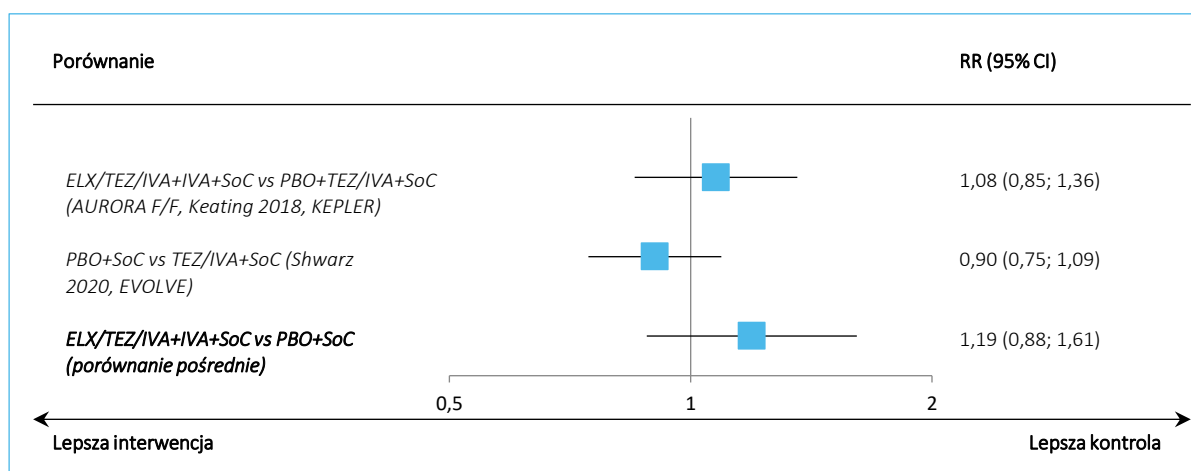
Nie stwierdzano znamienych różnic w ryzyku wystąpienia AEs o łagodnym nasileniu zarówno w przypadku porównania terapii trójskładnikowej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z dwuskładnikową PBO+TEZ/IVA+SoC, jak i SoC z PBO+TEZ/IVA+SoC. Porównanie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC również wskazywało na podobny profil bezpieczeństwa: RR = 1,19 (95% CI: 0,88; 1,61).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Wykres 35. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs o łagodnym nasileniu; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



6.6.8 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 *AURORA F/F*, *Keating 2018* oraz *KEPLER*, natomiast po stronie PBO+SoC metaanalizę danych z badań *Schwarz 2020* i *EVOLVE*.

Tabela 55. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs o umiarkowanym nasileniu; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

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>AURORA F/F</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
<i>KEPLER</i>	22/87 (25,3%)	28/88 (31,8%)	0,79 (0,50; 1,28) p = 0,3414	-0,07 (-0,20; 0,07) p = 0,3375
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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

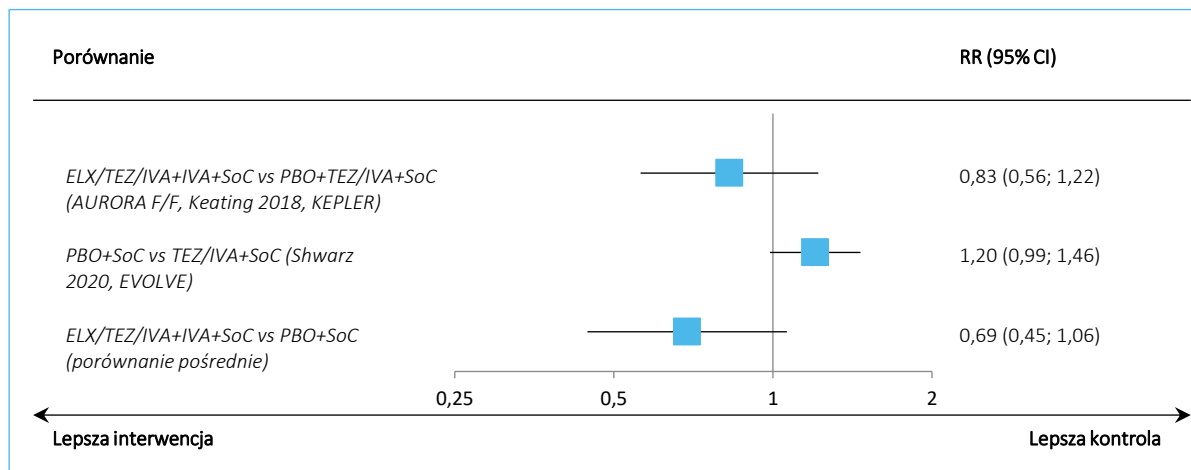
Badanie	Interwencja	Komparator	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n/N (%)	n/N (%)		
Porównanie pośrednie				
	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>AURORA F/F, Keating 2018, KEPLER</i>)		0,83 (0,56; 1,22); NS	-0,05 (-0,15; 0,05); NS
	PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>Schwarz 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>0,69 (0,45; 1,06); NS</u>	<u>-0,12 (-0,25; 0,00); NS</u>

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie stwierdzano znamienych różnic 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 vs PBO+SoC również wskazywało na podobny profil bezpieczeństwa: RR = 0,69 (95% CI: 0,45; 1,06).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 36. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs o umiarkowanym nasileniu; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



6.6.9 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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

PBO+SoC. Po stronie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC wykorzystano wyniki metaanalizy badań *AURORA F/F*, *Keating 2018* i *KEPLER*, a po stronie komparatora metaanalizę danych z badań *Schwarz 2020* i *EVOLVE*. W badaniach *AURORA F/F*, *KEPLER*, *Schwarz 2020* i *EVOLVE* 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).

Tabela 56. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia – poważnych (*severe*); populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

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>AURORA F/F</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>KEPLER</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>AURORA F/F</i> , <i>Keating 2018</i> i <i>KEPLER</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>

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

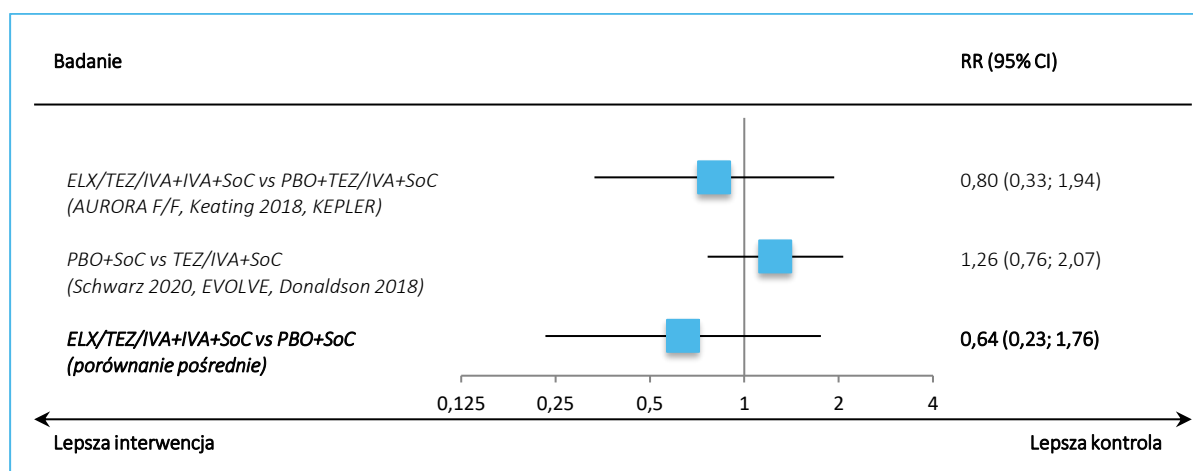
Nie stwierdzano znamienych różnic w ryzyku wystąpienia AEs o poważnym nasileniu zarówno w przypadku porównania terapii trójskładnikowej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z dwuskładnikową PBO+TEZ/IVA+SoC, jak i SoC z PBO+TEZ/IVA+SoC. Porównanie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC również wskazywało na podobny profil bezpieczeństwa: RR = 0,64 (95% CI: 0,23; 1,76).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Wykres 37. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs o poważnym nasileniu (*severe*); populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



6.6.10 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 57. Wyniki porównania pośredniego dla oceny utrudnionego oddychania (*respiration abnormal*); populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

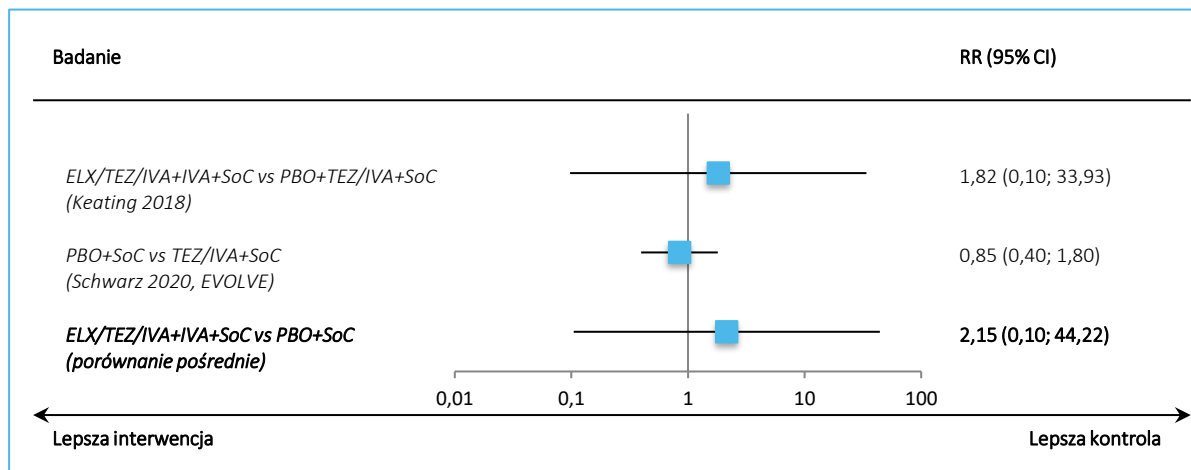
Badanie	Interwencja	Komparator	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n/N (%)	n/N (%)		
Porównanie pośrednie				
	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (wynik badania <i>Keating 2018</i>)		1,82 (0,10; 33,93); NS	0,10 (-0,14; 0,33); NS
	PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>Schwarz 2020, EVOLVE</i>)		0,85 (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>

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zarówno w przypadku porównania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs 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 vs 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 38. Wyniki porównania pośredniego dla oceny utrudnionego oddychania; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



6.6.11 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 *AURORA F/F, Keating 2018* i *KEPLER* – ocena ryzyka

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

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.

Tabela 58. Wyniki porównania pośredniego dla oceny kaszlu; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

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>AURORA F/F</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>KEPLER</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>AURORA F/F</i> , <i>Keating 2018</i> , <i>KEPLER</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</i> , <i>EVOLVE</i> , <i>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>

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

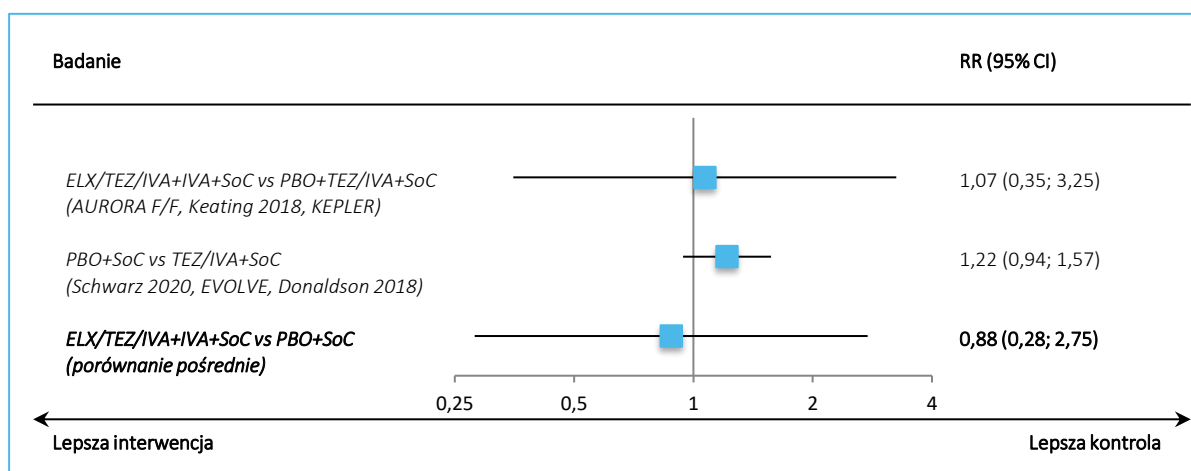
Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia kaszlu w trakcie terapii trójlekowej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs dwulekowa PBO+TEZ/IVA+SoC, ani dla porównania PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC. Również porównanie pośrednie wykazało brak istotnych różnic pomiędzy ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC a standardowym leczeniem 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®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Wykres 39. Wyniki porównania pośredniego dla oceny kaszlu; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



6.6.12 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 *AURORA F/F, Keating 2018* i *KEPLER*, a po stronie komparatora metaanalizę danych z badań *Schwarz 2020, EVOLVE* i *Donaldson 2018*.

Tabela 59. Wyniki porównania pośredniego dla oceny bólu głowy; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

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>AURORA F/F</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>KEPLER</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®
(eleksakftor/tezakftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

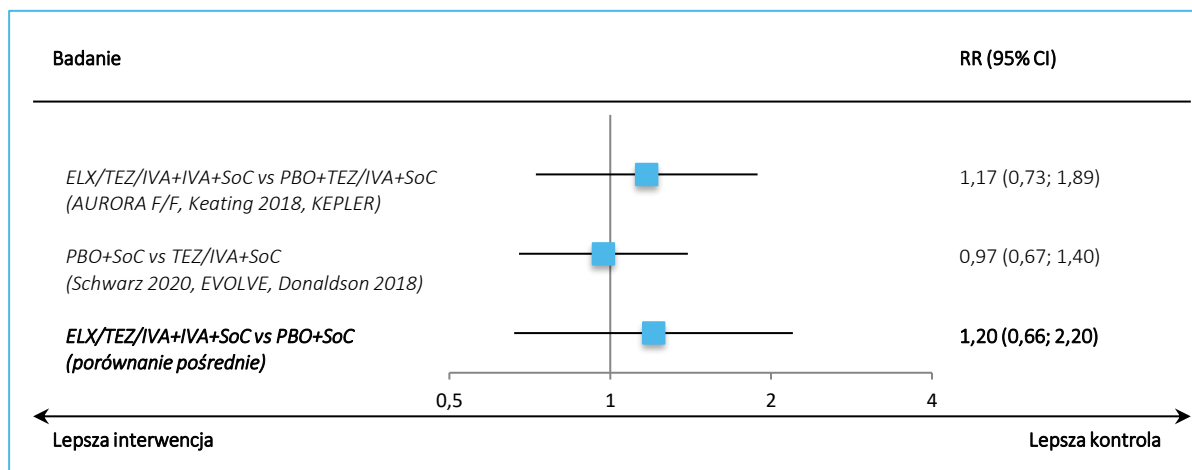
Badanie	Interwencja	Komparator	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n/N (%)	n/N (%)		
<i>Donaldson 2018</i>	8/33 (24,2%)	0/17 (0,0%)	9,00 (0,55; 147,17); p = 0,1233	0,24 (0,08; 0,41); p = 0,0038
Porównanie pośrednie				
ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>AURORA F/F, Keating 2018, KEPLER</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>

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie stwierdzano znamienych 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 vs 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 40. Wyniki porównania pośredniego dla oceny bólu głowy; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



6.6.13 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®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del 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 *AURORA F/F*, *Keating 2018* i *KEPLER*, a po stronie komparatora metaanalizę danych z badań *Schwarz 2020*, *EVOLVE* i *Donaldson 2018* (w badaniach tych podano, że były to zaostrzenia infekcyjne).

Tabela 60. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zapalenia błony śluzowej nosa i gardła; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

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>AURORA F/F</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>KEPLER</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>AURORA F/F</i> , <i>Keating 2018</i> , <i>KEPLER</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</i> , <i>EVOLVE</i> , <i>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>

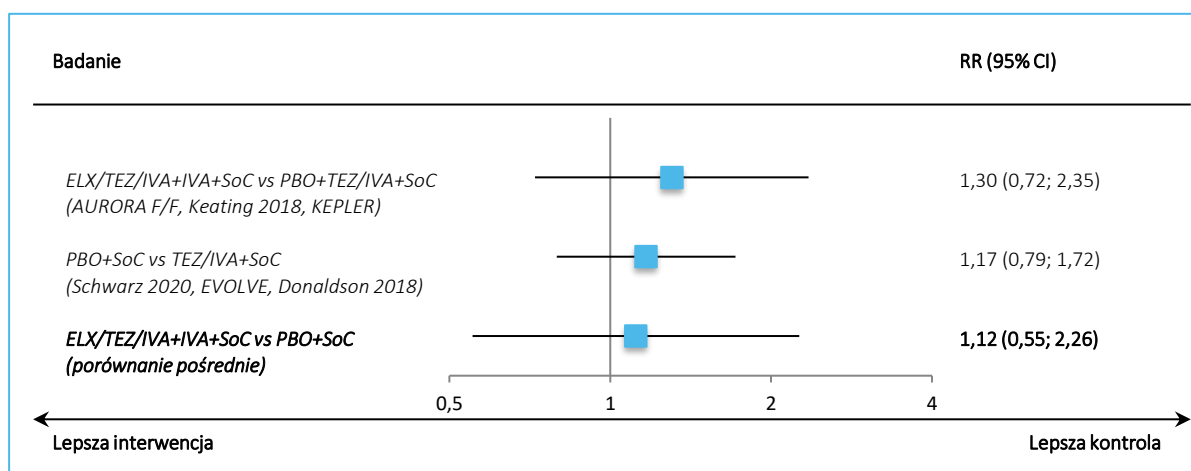
* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Porównanie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs 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 vs PBO+SoC wskazywało na podobny profil bezpieczeństwa: RR = 1,12 (95% CI: 0,55; 2,26).

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Wykres 41. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zapalenia błony śluzowej nosa i gardła; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



6.6.14 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 *KEPLER*, a po stronie komparatora metaanalizę danych z badań *Schwarz 2020*, *EVOLVE* i *Donaldson 2018*.

Tabela 61. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększenia ilości plwociny; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

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>KEPLER</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 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

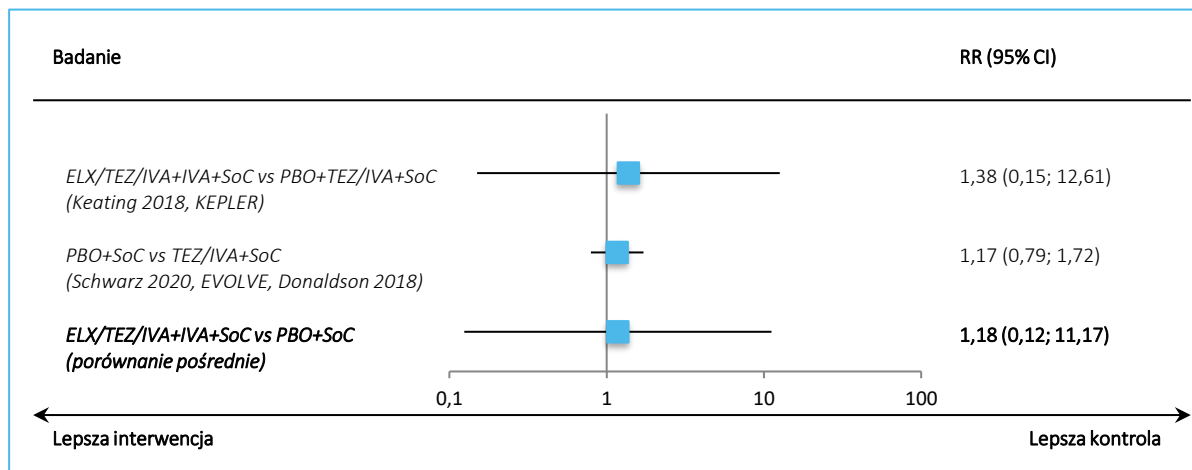
Badanie	Interwencja	Komparator	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n/N (%)	n/N (%)		
Porównanie pośrednie				
	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>Keating 2018, KEPLER</i>)		1,38 (0,15; 12,61); NS	0,08 (-0,15; 0,30); NS
	PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>Schwarz 2020, EVOLVE, 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>

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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 vs 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 42. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększenia ilości plwociny; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



6.6.15 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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

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*.

Tabela 62. Wyniki porównania pośredniego dla oceny gorączki; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

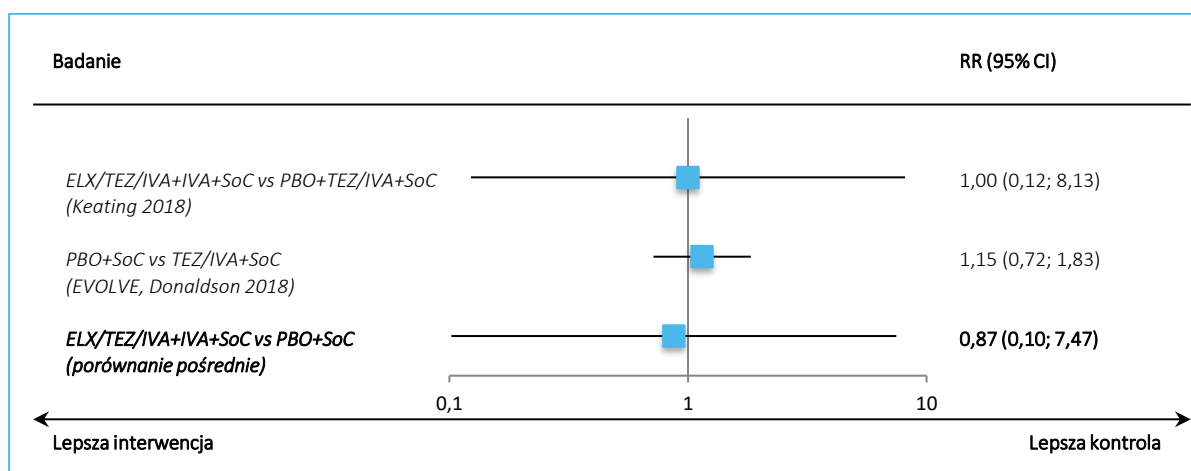
Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Porównanie bezpośrednie - ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC				
<i>Keating 2018</i>	3/21 (14,3%)	1/7 (14,3%)	1,00 (0,12; 8,13); p = 1,0000	0,00 (-0,30; 0,30); p = 1,0000
Porównanie bezpośrednie - PBO+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC				
<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</i> , <i>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>

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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 vs 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 43. Wyniki porównania pośredniego dla oceny gorączki; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



6.6.16 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 *AURORA F/F*, *Keating 2018* i *KEPLER*, a po stronie komparatora metaanalizę danych z badań *EVOLVE* i *Donaldson 2018*.

Tabela 63. Wyniki porównania pośredniego dla oceny krwioplucia; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

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>AURORA F/F</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>KEPLER</i> [^]	3/87 (3,5%)	7/88 (8,0%)	0,43 (0,12; 1,62) p = 0,2144	-0,05 (-0,11; 0,02) p = 0,1960
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 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del 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>AURORA F/F, Keating 2018, KEPLER</i>)			0,53 (0,21; 1,33); NS	-0,04 (-0,09; 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>0,41 (0,15; 1,14); NS</u>	<u>-0,07 (-0,14; 0,01); NS</u>

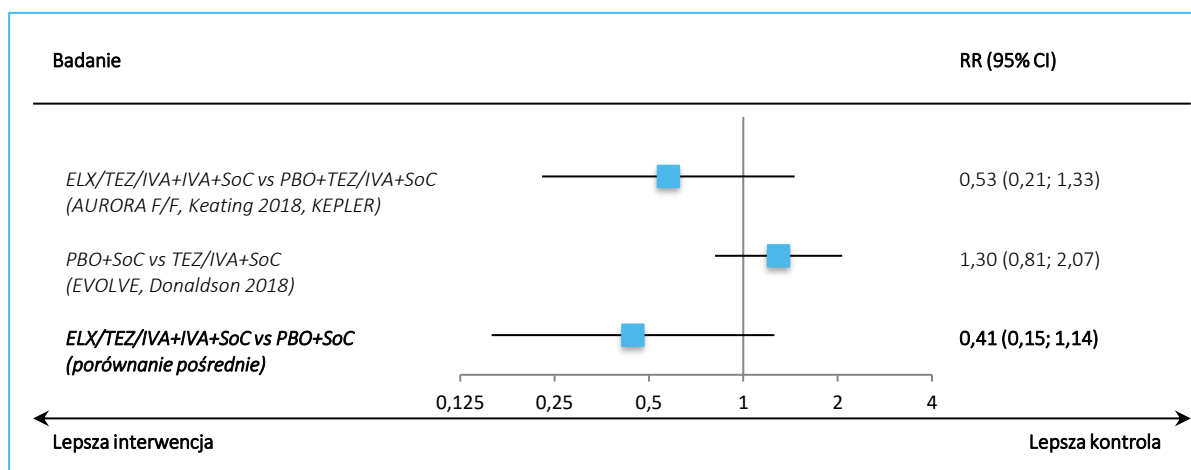
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z portalu *clinicaltrials.gov* (CT 2022).

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 krwioplucia. Porównanie pośrednie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC wskazywało na podobny profil bezpieczeństwa: RR = 0,41 (95% CI: 0,15; 1,14).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 44. Wyniki porównania pośredniego dla oceny krwioplucia; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



6.6.17 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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

w niej również wyniki porównania pośredniego dla oceny ryzyka wystąpienia bólu jamy ustnej i gardła w trakcie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, a także wyniki metaanalizy badań *AURORA F/F*, *Keating 2018* i *KEPLER* – 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 64. Wyniki porównania pośredniego dla oceny bólu jamy ustnej i gardła; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

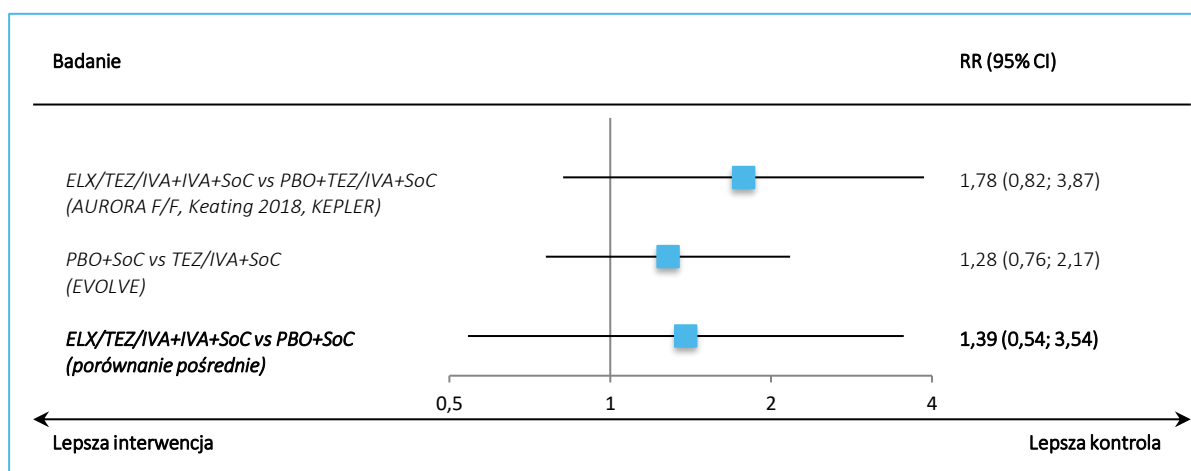
Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Porównanie bezpośrednie - ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC				
<i>AURORA F/F</i>	4/55 (7,3%)	0/52 (0,0%)	8,52 (0,47; 154,42); p = 0,1473	0,07 (0,00; 0,15); p = 0,0601
<i>Keating 2018</i>	1/21 (4,8%)	1/7 (14,3%)	0,33 (0,02; 4,65); p = 0,4141	-0,10 (-0,37; 0,18); p = 0,4969
<i>KEPLER</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>AURORA F/F</i> , <i>Keating 2018</i> , <i>KEPLER</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>

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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 45. Wyniki porównania pośredniego dla oceny bólu jamy ustnej i gardła; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



6.6.18 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 65. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zmęczenia; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

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®
(eleksakافتor/tezakافتor/iwakافتor
+ iwakافتor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

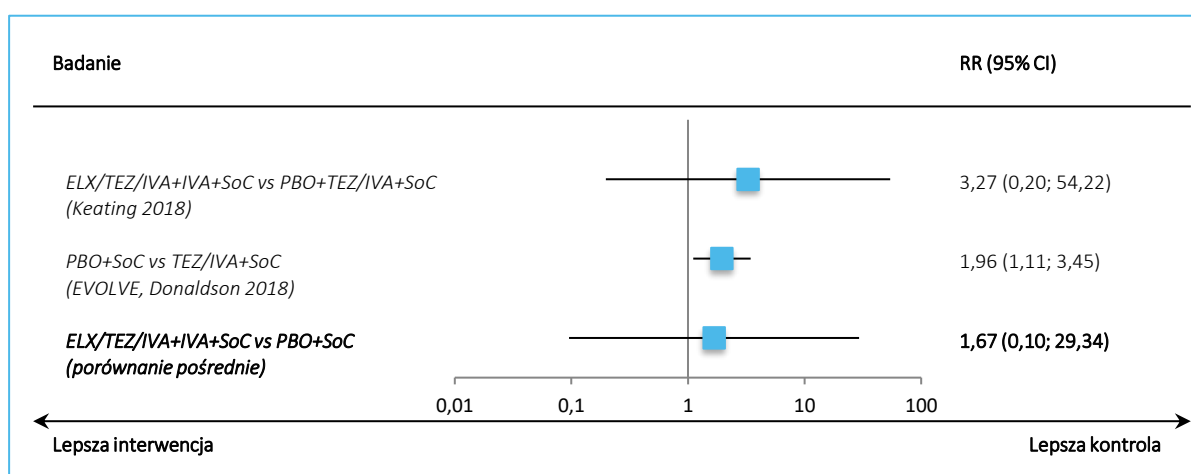
Badanie	Interwencja	Komparator	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n/N (%)	n/N (%)		
	PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>EVOLVE</i> , <i>Donaldson 2018</i>)		1,96 (1,11; 3,45); IS	0,06 (0,01; 0,11); IS; NNH = 17 (10; 83)
	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie)		1,67 (0,10; 29,34); NS	0,13 (-0,14; 0,40); NS

* obliczone na podstawie dostępnych danych.

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 vs 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 46. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zmęczenia; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



6.6.19 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®
(eleksakافتor/tezakافتor/iwakافتor
+ iwakافتor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Tabela 66. Wyniki porównania pośredniego dla oceny nudności; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

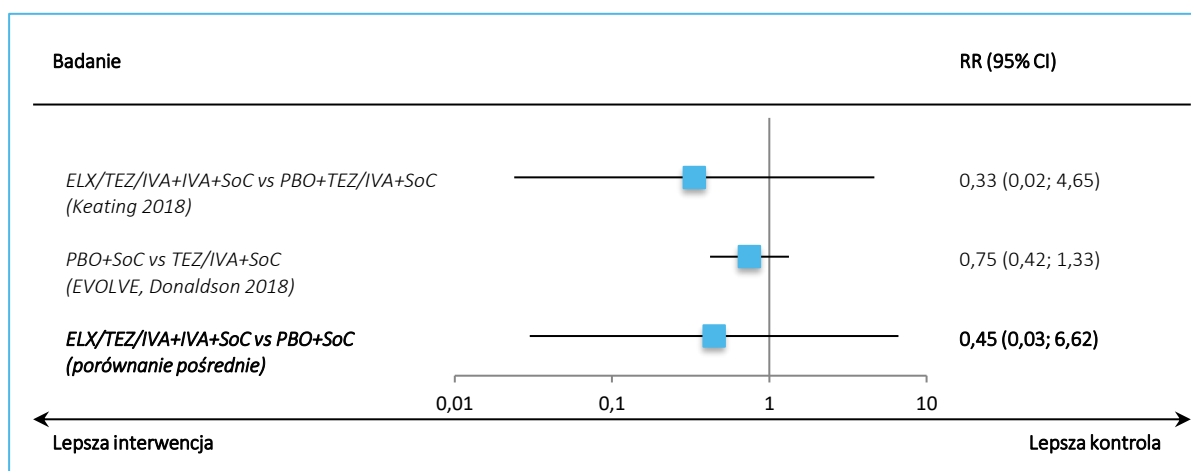
Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Porównanie bezpośrednie - ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC				
<i>Keating 2018</i>	1/21 (4,8%)	1/7 (14,3%)	0,33 (0,02; 4,65); p = 0,4141	-0,10 (-0,37; 0,18); p = 0,4969
Porównanie bezpośrednie - PBO+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC				
<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>

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie stwierdzano znamiennych 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 vs 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 47. Wyniki porównania pośredniego dla oceny nudności; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



6.6.20 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 *KEPLER*, a po stronie PBO+SoC – wynik metaanalizy danych z badań *EVOLVE* i *Donaldson 2018*.

Tabela 67. Wyniki porównania pośredniego dla oceny występowania biegunki; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

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>KEPLER</i> ^A	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®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del 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>

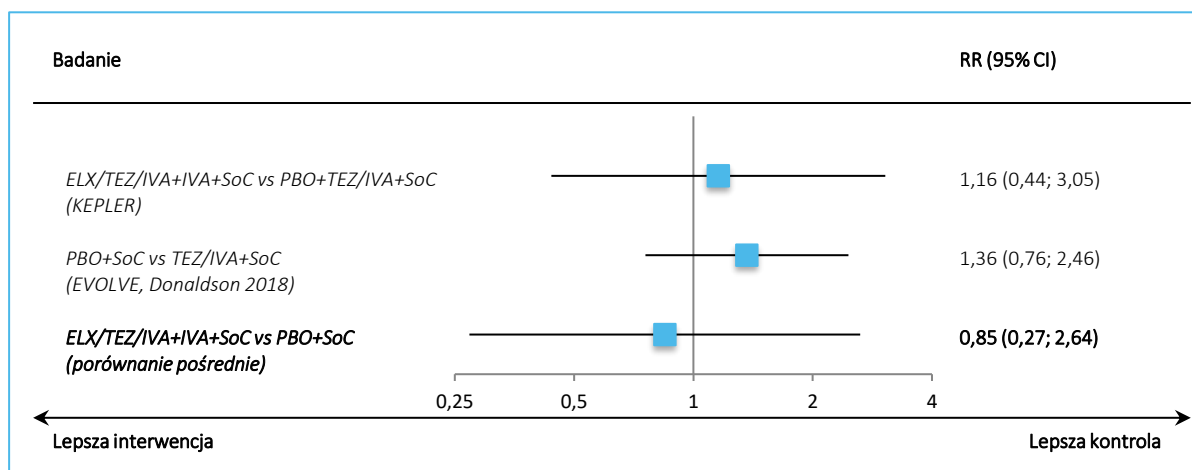
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z portalu *clinicaltrials.gov* (CT 2022).

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 vs 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 48. Wyniki porównania pośredniego dla oceny biegunki; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



6.6.21 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®
(eleksakافتor/tezakافتor/iwakافتor
+ iwakافتor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Tabela 68. Wyniki porównania pośredniego dla oceny nieżyty nosa; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

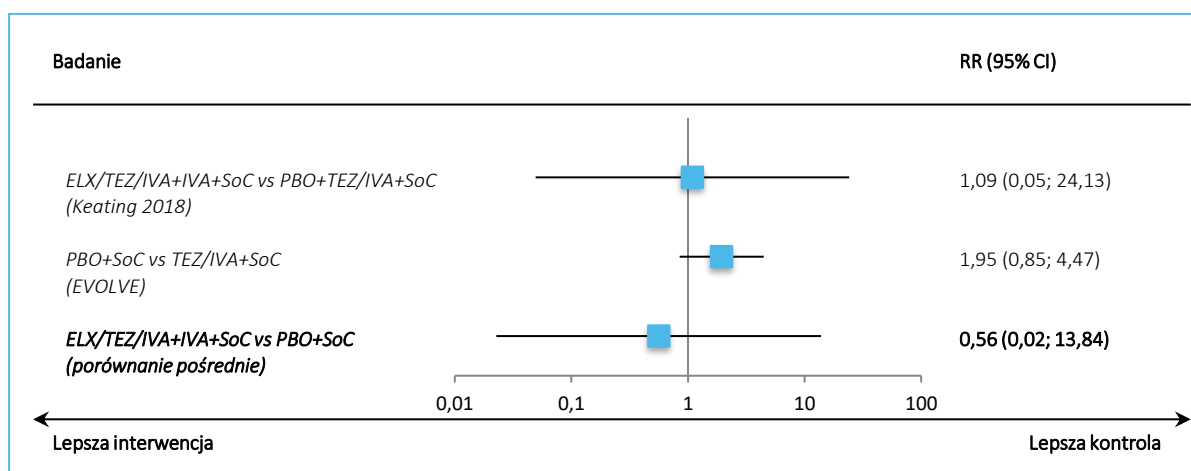
Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Porównanie bezpośrednie - ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC				
<i>Keating 2018</i>	1/21 (4,8%)	0/7 (0,0%)	1,09 (0,05; 24,13); p = 0,9561	0,05 (-0,15; 0,25); p = 0,6375
Porównanie bezpośrednie - PBO+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC				
<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>

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie stwierdzano znamiennych różnic w ryzyku wystąpienia nieżyty 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 vs 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 49. Wyniki porównania pośredniego dla oceny nieżyty nosa; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

6.6.22 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 *AURORA F/F* i *KEPLER*, a po stronie komparatora wyniki badania *EVOLVE*.

Tabela 69. Wyniki porównania pośredniego dla oceny występowania wysypki; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

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>AURORA F/F</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>KEPLER</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>AURORA F/F</i> , <i>KEPLER</i>)			3,22 (1,08; 9,59); IS	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)			1,02 (0,21; 4,82); NS	0,03 (-0,03; 0,09); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

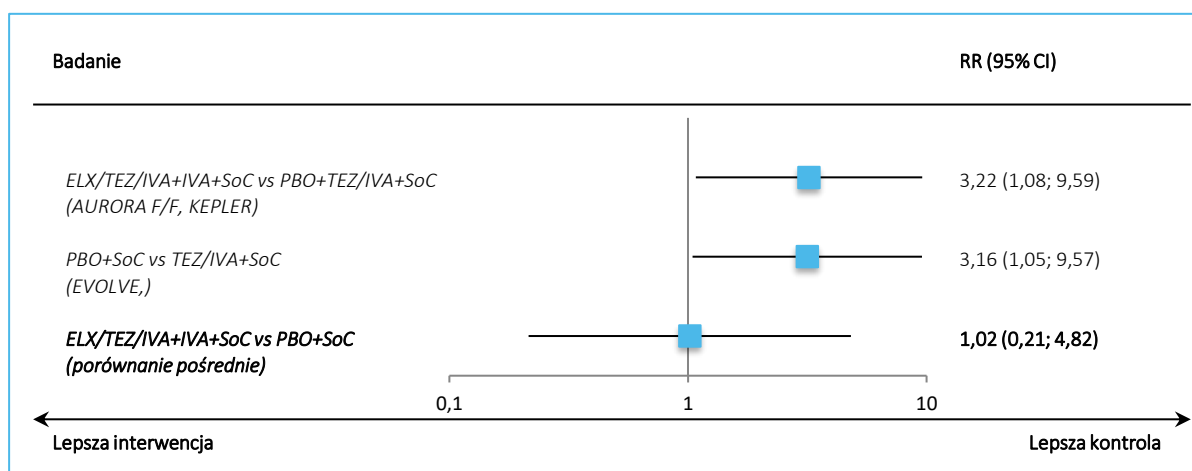
Zarówno w przypadku porównania terapii trójskładnikowej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z dwuskładnikową PBO+TEZ/IVA+SoC, jak i leczenia standardowego (objawowego) z terapią TEZ/IVA+SoC stwierdzono istotne statystycznie zwiększenie ryzyka wystąpienia wysypki, odpowiednio RR = 3,22 (95% CI: 1,08; 9,59), NNH = 16 (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 vs 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®
(eleksakافتor/tezakافتor/iwakافتor
+ iwakافتor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Wykres 50. Wyniki porównania pośredniego dla oceny występowania wysypki; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



6.6.23 Zwiększona aktywność ALT $>3 \times$ GGN do $\leq 5 \times$ GGN

Dane dotyczące częstości występowania zwiększonej aktywności ALT w zakresie $>3 \times$ GGN do $\leq 5 \times$ 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 70. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększonej aktywności ALT $>3 \times$ GGN do $\leq 5 \times$ GGN; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.

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

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakafator/tezakafator/iwakafator
+ iwakafator)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

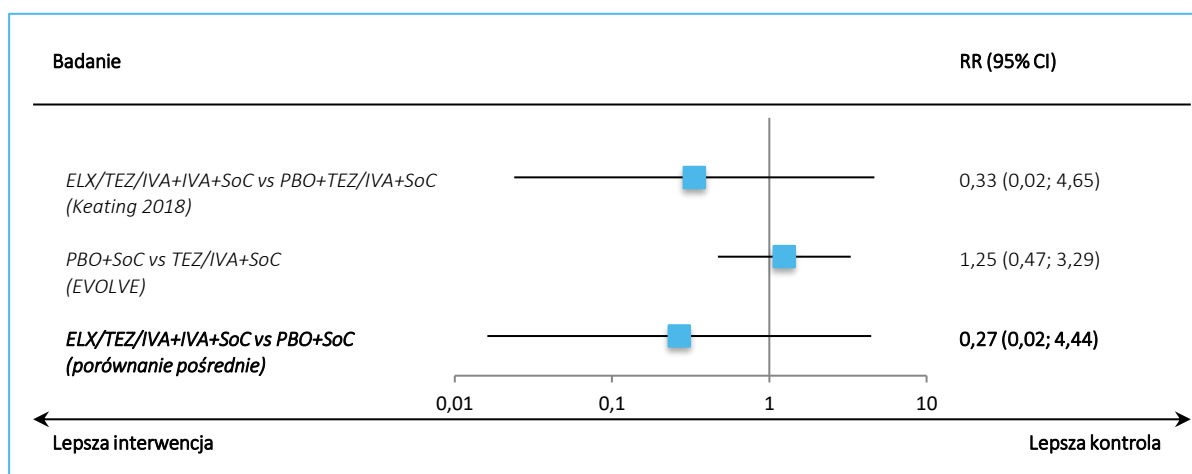
Badanie	Interwencja	Komparator	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n/N (%)	n/N (%)		
	PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (wynik badania <i>EVOLVE</i>)		1,25 (0,47; 3,29); NS	0,01 (-0,02; 0,04); NS
	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie)		<u>0,27 (0,02; 4,44); NS</u>	<u>-0,10 (-0,38; 0,17); NS</u>

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie stwierdzano znamienych różnic 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 vs 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 51. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększonej aktywności ALT >3× GGN do ≤5× GGN; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥12 lat.



6.6.24 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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

PBO+SoC. 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 >3× GGN do ≤5× GGN; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥12 lat.

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>

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

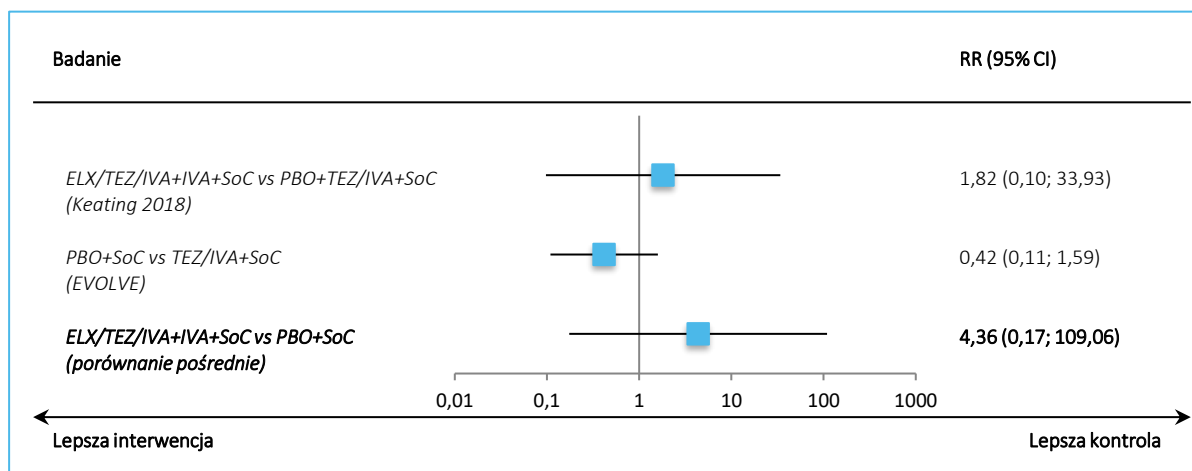
Nie stwierdzano znamienych różnic w ryzyku wystąpienia zwiększonej aktywności AST w zakresie >3× GGN do ≤5× GGN zarówno w przypadku porównania terapii trójskładnikowej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z dwuskładnikową PBO+TEZ/IVA+SoC, jak i PBO+SoC z TEZ/IVA+SoC. Porównanie pośrednie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs 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.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Wykres 52. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększonej aktywności AST >3× GGN do ≤5× GGN; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥12 lat.



6.6.25 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 72. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększonej aktywności AST >8× GGN; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥12 lat.

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); NS</u>

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

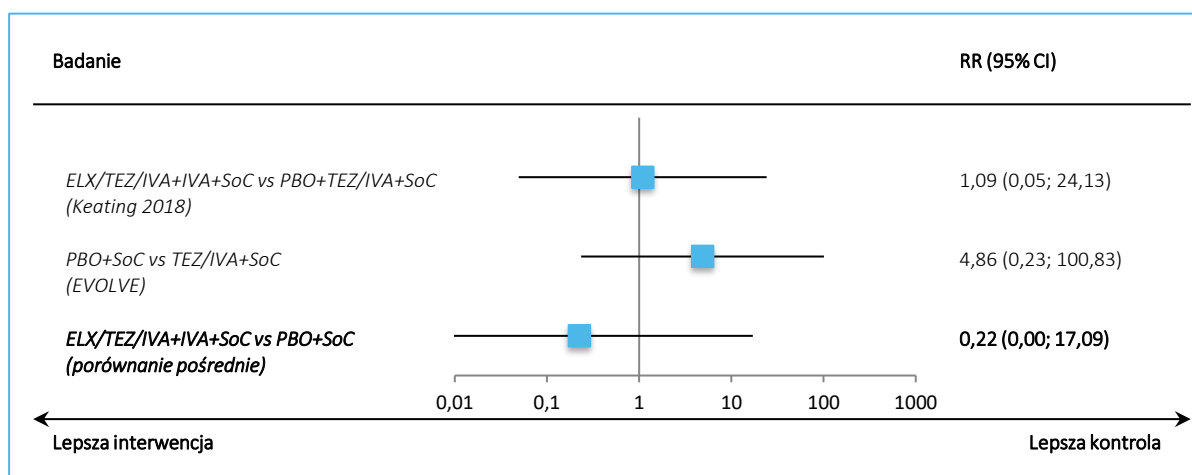
w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zwiększonej aktywności AST $>8\times$ 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 $>8\times$ GGN w trakcie terapii: RR = 0,224 (95% CI: 0,003; 17,088).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 53. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększonej aktywności AST $>8\times$ GGN; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.



6.6.26 Zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej $>1,5\times$ GGN do $\leq 2\times$ GGN

Poniższa tabela zawiera dane dotyczące częstości występowania zwiększonego stężenia bilirubiny całkowitej, w zakresie $>1,5\times$ GGN do $\leq 2\times$ 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*.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Tabela 73. 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, populacja F/F w wieku ≥12 lat.

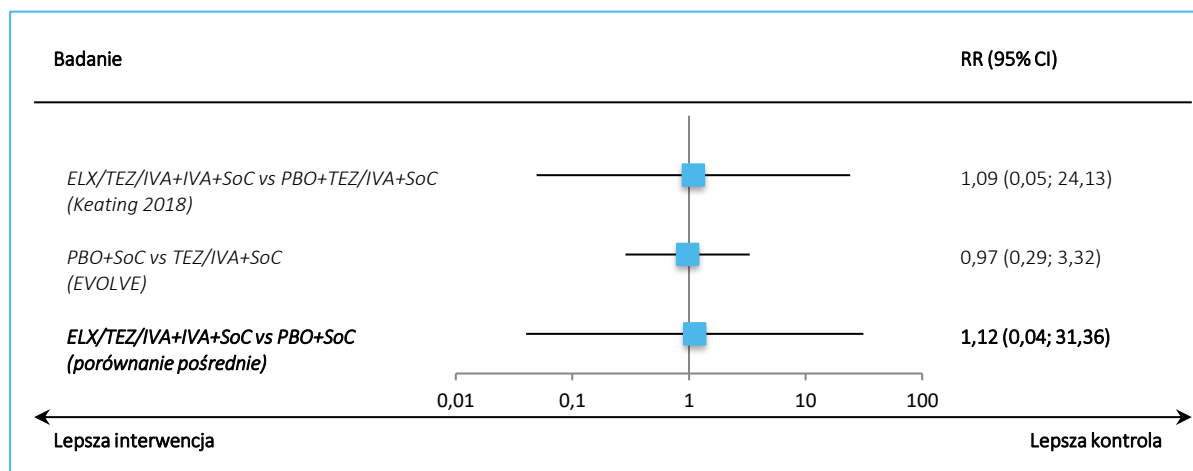
Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Porównanie bezpośrednie - ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC				
<i>Keating 2018</i>	1/21 (4,8%)	0/7 (0,0%)	1,09 (0,05; 24,13); p = 0,9561	0,05 (-0,15; 0,25); p = 0,6375
Porównanie bezpośrednie - PBO+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC				
<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
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>

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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 vs PBO+SoC również był nieistotny statystycznie, RR = 1,12 (95% CI: 0,04; 31,36).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 54. 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, populacja F/F w wieku ≥12 lat.



6.6.27 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*.

Tabela 74. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększonego stężenia bilirubiny całkowitej >2× GGN do ≤3× GGN; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥12 lat.

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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

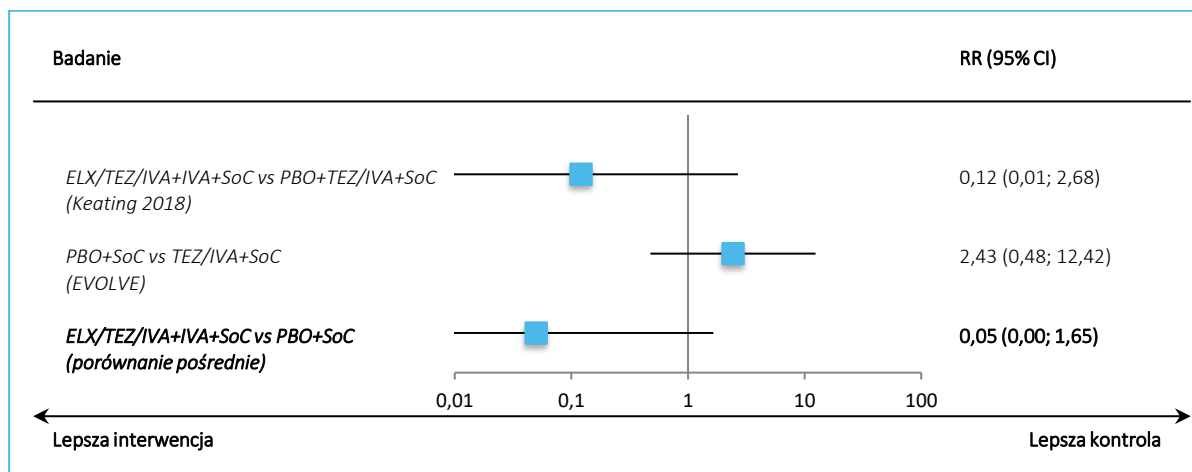
Badanie	Interwencja	Komparator	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n/N (%)	n/N (%)		
	PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (wynik badania <i>EVOLVE</i>)		2,43 (0,48; 12,42); NS	0,01 (-0,01; 0,03); NS
	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie)		<u>0,050 (0,002; 1,650); NS</u>	<u>-0,15 (-0,47; 0,16); NS</u>

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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 vs PBO+SoC również był nieistotny statystycznie, RR = 0,050 (95% CI: 0,002; 1,650).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 55. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększonego stężenia bilirubiny całkowitej >2× GGN do ≤3× GGN; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥12 lat.



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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

7 Kaftrio® + Kalydeco®; populacja homozygot F/F oraz heterozygot F/MF w wieku 6-11 lat

7.1 Metodyka badania

Badanie *AURORA 6-11* (VX-18-445-106, publikacja *Zemanick 2021*) było jednoramienną, wieloośrodkową próbą kliniczną 3 fazy, prowadzoną bez zaślepienia, w której ocenie poddano pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku 6-11 lat oraz profilem genetycznym choroby F/F lub F/MF, otrzymujących terapię skojarzoną ELX/TEZ/IVA. Badanie składało się z dwóch części – w pierwszej oceniano profil farmakokinetyczny ocenianej terapii oraz jej bezpieczeństwo w trakcie 2 tygodni leczenia, natomiast w drugiej oceniano skuteczność, bezpieczeństwo oraz farmakokinetykę stosowanej terapii w ciągu 24 tygodni leczenia. Badanie było sponsorowane przez firmę Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Szczegóły metodyki badania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 75. Charakterystyka metodyki badania *AURORA 6-11*; populacja F/F i F/MF w wieku 6-11 lat.

Badanie	Rodzaj badania	Klasyfikacja AOTMiT/ ocena NICE	Okres obserwacji	Liczebność grup	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>AURORA 6-11</i> (VX-18-445-106)	Jednoramienna 3 fazy	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AOT-MiT: IID ▪ NCIE: 7/8[^] 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Część I: 12 tygodni ▪ Część II: 24 tygodnie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ogółem: 66 ▪ Populacja F/F: 29 ▪ Populacja F/MF: 37 	Wieloośrodkowe (6 ośrodków w USA dla części I, 21 ośrodków w 5 krajach dla części II)	Vertex Pharmaceuticals Incorporated

[^] szczegółowa ocena w skali NICE była następująca: badanie wieloośrodkowe – 1 pkt, cel jasno określony – 1 pkt, kryteria włączenia/wykluczenia jasno sformułowane – 1 pkt, jasna definicja punktów końcowych – 1 pkt, badanie prospektywne – 1 pkt, konsekwentna rekrutacja – 0 pkt, jasne przedstawienie wyników – 1 pkt, analiza wyników w warstwach – 1 pkt.

W części I badania uwzględniono 16 pacjentów, a głównym przedmiotem oceny były parametry farmakokinetyczne stosowanych leków, a także bezpieczeństwo terapii. Pierwszą część badania prowadzono w 6 ośrodkach w USA. Druga część badania objęła łącznie 66 pacjentów i była prowadzona w 21 ośrodkach ulokowanych w 5 krajach. Głównym punktem końcowym ocenianym w ramach 2 części była ocena bezpieczeństwa; dodatkowymi punktami ocenianymi w badaniu były zmiany od wartości wyjściowej po 24 tygodniach leczenia w: ppFEV1, stężeniu chlorków w pocie, wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R (CFQ-R RD). Dodatkowo oceniano również zmiany masy ciała, wzrostu oraz wskaźnika BMI, a także zmiany różnic tych charakterystyk względem należnych wartości dla danego wieku („z-scores”). W badaniu oceniono również liczbę zaostrzeń płucnych oraz hospitalizacji związanych z mukowiscydozą,

parametry farmakokinetyczne terapii, a także zmiany wskaźnika oczyszczania płuc (LCI, z ang. *lung clearance index*). W ramach analizy post-hoc oceniono również liczby pacjentów uzyskujących określone stężenie chlorków w pocie: < 60 mmol/l oraz < 30 mmol/l. W części I badania uzyskane wyniki podsumowano w sposób opisowy, natomiast wyniki drugiej części (zmiany od wartości wyjściowych) analizowano przy pomocy modelu efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów.

W pierwszej części badania uwzględniono 16 chorych – wszyscy otrzymali przynajmniej jedną dawkę ocenianej terapii i ukończyli 2 tygodnie leczenia. Natomiast przepływ chorych w drugiej części badania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 76. Przepływ pacjentów w drugiej części badania *AURORA 6-11*; populacja F/F i F/MF w wieku 6-11 lat.

Etap badania	n/N (%)
Skryning	69/69 (100%)
Wykluczeni na etapie skryningu	3/69 (4,3%)
Pacjenci włączeni, otrzymujący leczenie	66/69 (95,7%)
przedwczesne zakończenie leczenia, w tym:	2/66 (2,9%)
z powodu AEs	1/66 (1,4%)
z powodu wycofania zgody na udział	1/66 (1,4%)
Pacjenci, którzy ukończyli badanie	64/66 (92,8%)

Ogółem, w drugiej części badania skryningowi poddano 69 pacjentów i w wyniku wstępnej oceny wykluczono 3 (4,3%) pacjentów. Pozostałych 66 włączono do badania i otrzymali oceniane leczenie. Wśród tych pacjentów, ogółem przedwcześnie badanie zakończyły 2 (2,9%) osoby: 1 (1,4%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz 1 (1,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu. Badanie ukończyło więc 64 (92,8%) pacjentów.

7.2 Charakterystyka włączonej populacji

W tabeli poniżej podsumowano kryteria włączenia i wykluczenia, które zastosowano w badaniu *AURORA 6-11*.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Tabela 77. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu *AURORA 6-11*; populacja F/F i F/MF w wieku 6-11 lat.

Kategoria	Kryteria
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pisemna zgoda pacjenta (lub legalnego opiekuna) na udział w badaniu ▪ wiek 6-11 lat ▪ masa ciała ≥ 15 kg ▪ diagnoza mukowiscydozy ▪ genotyp F/F lub F/MF ▪ ppFEV1 $\geq 40\%$ wartości należnej dla wieku, płci oraz wzrostu ▪ choroba stabilna w opinii lekarzy ▪ gotowość do pozostania na ustalonym dawkowaniu stosowanych leków w ramach standardowego leczenia (innych niż CFTR) w trakcie badania ▪ możliwość połknięcia tabletki ▪ ujemny wynik testu ciążowego w momencie skryningu (z osocza krwi) ▪ stosowanie antykoncepcji w przypadku pacjentów aktywnych seksualnie ▪ gotowość do przestrzegania wymogów protokołu (deklaracja pacjenta i legalnego opiekuna)
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ choroby w wywiadzie lub stany pacjenta, które w opinii lekarza mogłyby zaburzać wyniki badania lub stwarzać zagrożenie dla pacjenta, między innymi: <ul style="list-style-type: none"> • klinicznie istotna marskość wątroby z lub bez nadciśnienia żyły wrotnej • przeszczep narządów lub komórek hematologicznych • nadużywanie alkoholu lub używanie narkotyków w ciągu ostatniego roku (w opinii lekarzy), w tym stosowanie kanabinoidów, kokainy, opiatów • nowotwory, z wyjątkiem raka kolczystokomórkowego skóry, raka podstawnokomórkowego skóry oraz raka szyjki macicy in-situ w stadium 0, o ile nie obserwowano nawrotu tych nowotworów w ciągu ostatnich 5 lat ▪ jakiegokolwiek nieprawidłowości w wyniku badań laboratoryjnych podczas skryningu, które w opinii lekarzy mogły stwarzać zagrożenie dla bezpiecznego udziału pacjenta w badaniu ▪ określone, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych w momencie skryningu: <ul style="list-style-type: none"> • stężenie hemoglobiny < 10 g/dl • całkowita bilirubina $\geq 2 \times$ GGN • ALT, AST, GGT lub ALP $\geq 3 \times$ GGN • nieprawidłowa czynność nerek, zdefiniowana przez wskaźnik przesączania kłębuszkowego ≤ 45 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała (wyznaczony metodą Counahana-Barratta) ▪ ostre zakażenie górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenia płucne, lub zmiany w standardowo stosowanej terapii (w tym antybiotykoterapii) w leczeniu objawów płucnych w ciągu 28 dni przed 1 dawką leku w ramach badania ▪ zakażenie płucne patogenem związanym z szybkim postępem utraty czynności płuc (m.in. <i>Burkholderia cenocepacia</i>, <i>Burkholderia dolosa</i>, <i>Mycobacterium abscessus</i>) ▪ ostre schorzenia nie związane z mukowiscydozą (np. nieżyt żołądka i jelit) w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką leku w ramach badania ▪ obecny lub wcześniejszy udział w badaniu klinicznym eksperymentalnego leczenia (również badań oceniających ELX w monoterapii lub skojarzeniu z innymi lekami) w ciągu 28 dni przed skryningiem: • wymagano okresu wymywania wcześniejszego leczenia przed skryningiem, wynoszącego przynajmniej 5 okresów półtrwania stosowanego leczenia lub 28 dni (któreokolwiek dłuższe)

Kategoria	Kryteria
	<ul style="list-style-type: none"> • okres wymywania mógl zostać wydłużony według lokalnych wytycznych danego ośrodka • uczestnictwo w trwającym badaniu nieinterwencyjnym (w tym obserwacyjnym) było dozwolone ▪ stosowanie dodatkowego leczenia zabronionego w protokole badania (np. umiarkowanych lub silnych leków indukujących CYP3A, umiarkowanych i silnych inhibitorów CYP3A [z wyjątkiem cyprofloksacyny] oraz eksperymentalnych lub zatwierdzonych modulatorów CFTR [z wyjątkiem ocenianych w badaniu], w czasie określonym protokołem, przed pierwszą dawką leku w ramach badania) ▪ pacjenci lub bliscy krewni pacjenta biorący udział w organizacji badania (personel medyczny lub inny bezpośrednio związany z organizacją badania w danym ośrodku)

W badaniu uwzględniono dzieci obojga płci w wieku 6-11 lat, z wyjściową masą ciała wynoszącą przynajmniej 15 kg, ze zdiagnozowaną mukowiscydozą (stabilną w ocenie lekarzy) o genotypie F/F lub F/MF. Wymagano, by wartość ppFEV1 należała dla wieku, płci oraz wzrostu wynosiła przynajmniej 40 punktów procentowych. Dodatkowo od pacjentów wymagano możliwości połknięcia tabletki leków stosowanych w badaniu, pisemnej zgody pacjenta lub opiekuna oraz wyrażenia gotowości do przestrzegania warunków protokołu badania. W przypadku osób w wieku rozrodczym aktywnych seksualnie, wymagano stosowania antykoncepcji oraz potwierdzenia braku ciąży w teście z osocza.

Kryteria wykluczenia obejmowały głównie współtowarzyszące schorzenia czy stany kliniczne pacjenta lub wyniki badań laboratoryjnych, które w opinii badaczy dyskwalifikowały pacjenta z udziału w badaniu (np. klinicznie istotna marskość wątroby, przeszczep narządów, nowotwory). Wymagano ustabilizowanej choroby – zaostrzenia płucne, ostre zakażenia czy zmiany stosowanego leczenia w ciągu 28 dni przed 1 dawką leku w ramach badania stanowiły podstawę do wykluczenia pacjenta z udziału w badaniu. Ostre zakażenia nie związane z mukowiscydozą również stanowiły kryterium wykluczenia pacjentów, jeśli występowały w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką leku w ramach badania. Pacjenci uczestniczący w badaniu nie mogli uczestniczyć w innych badaniach klinicznych (poza próbami nieinterwencyjnymi) w ciągu 28 dni przed skryningiem (obowiązywał okres wymywania wcześniejszego leczenia).

W tabeli poniżej podsumowano charakterystyki wyjściowe pacjentów biorących udział w II części badania.

Tabela 78. Charakterystyki wyjściowe pacjentów biorących udział w badaniu *AURORA 6-11*; populacja F/F i F/MF w wieku 6-11 lat.

Charakterystyka	Ogółem N = 66	F/MF N = 37	F/F N = 29	Pacjenci w I części badania N = 16 (F/F: 7 [43,8%], F/MF 9 [56%])
Płeć żeńska, n/N (%)	39/66 (59,1%)	22/37 (59,5%)	17/29 (58,6%)	11/16 (68,8%)
Wiek wyjściowo, średnia (SD)	9,3 (1,9)	9,7 (1,8)	8,8 (1,9)	9,0 (2,0)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	30 (7,7)	31,4 (7,9)	28,2 (7,3)	29,3 (6,7)
Różnica masy ciała względem należnej dla wieku (z-score), średnia (SD)	-0,22 (0,76)	-0,2 (0,87)	-0,23 (0,59)	-0,05 (0,61)
Wzrost, średnia (SD) [cm]	134,1 (12,3)	136,9 (12)	130,4 (11,9)	133,0 (9,9)
Różnica wzrostu względem na- leżnego dla wieku (z-score), średnia (SD)	-0,11 (0,98)	-0,01 (1,03)	-0,23 (0,91)	0,14 (1,17)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	16,39 (1,69)	16,5 (1,77)	16,26 (1,61)	16,35 (2,13)
Różnica BMI względem należ- nego dla wieku (z-score), śred- nia (SD)	-0,16 (0,74)	-0,21 (0,84)	-0,1 (0,61)	-0,16 (0,75)
ppFEV1, średnia (SD) [%]	88,8 (17,7) N = 62	89,8 (17,5) N = 37	87,3 (18,3) N = 25	85,1 (16,1)
Stężenie chlorków w pocie, średnia (SD) [mmol/l]	102,2 (9,1) N = 62	104,4 (7,2) N = 36	99,3 (10,8) N = 26	-
CFQ-R RD, średnia (SD) [punkty]	80,3 (15,2) N = 65	79,1 (17,3) N = 37	81,8 (12) N = 28	-
LCl _{2,5} , średnia (SD) [jednostki]	9,77 (2,68) N = 53	9,34 (1,82) N = 28	10,26 (3,36) N = 25	-
Wcześniejsze stosowanie mo- dulatorów CFTR, n/N (%)	14/66 (21,2%)	0/37 (0,0%)	14/29 (48,3%)	-
Wcześniejsze stosowanie dor- nazy alfa, n/N (%)	54/66 (81,8%)	32/37 (86,5%)	22/29 (75,9%)	-
Wcześniejsze stosowanie azy- tromycyny, n/N (%)	19/66 (28,8%)	10/37 (27,0%)	9/29 (31,0%)	-
Wcześniejsze stosowanie wziewnych antybiotyków, n/N (%)	8/66 (12,1%)	6/37 (16,2%)	2/29 (6,9%)	-
Wcześniejsze stosowanie le- ków rozkurczających oskrzela, n/N (%)	61/66 (92,4%)	34/37 (91,9%)	27/29 (93,1%)	-
Wcześniejsze stosowanie wziewnych leków rozkurczają- cych oskrzela, n/N (%)	61/66 (92,4%)	34/37 (91,9%)	27/29 (93,1%)	-
Wcześniejsze stosowanie wziewnych preparatów	52/66 (78,8%)	32/37 (86,5%)	20/29 (69,0%)	-

**Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakافتور/tezakافتور/iwakaافتور
+ iwakaافتور)**

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Charakterystyka	Ogółem N = 66	F/MF N = 37	F/F N = 29	Pacjenci w I części badania N = 16 (F/F: 7 [43,8%], F/MF 9 [56%])
hipertonicznych roztworów solnych, n/N (%)				
Zakażenie <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (pałeczka ropy błękitnej) w ciągu 2 poprzednich lat, n/N (%)	26/66 (39,4%)	15/37 (40,5%)	11/29 (37,9%)	-
Rasa				
Biała, n/N (%)	58/66 (87,9%)	33/37 (89,2%)	25/29 (86,2%)	16/16 (100,0%)
Czarna lub Afroamerykanie, n/N (%)	0/66 (0,0%)	0/37 (0,0%)	0/29 (0,0%)	0/16 (0,0%)
Azjatycka, n/N (%)	1/66 (1,5%)	1/37 (2,7%)	0/29 (0,0%)	0/16 (0,0%)
Rdzenni mieszkańcy Ameryki lub Alaski, n/N (%)	0/66 (0,0%)	0/37 (0,0%)	0/29 (0,0%)	0/16 (0,0%)
Rdzenni mieszkańcy Hawajów lub wysp pacyficznych, n/N (%)	0/66 (0,0%)	0/37 (0,0%)	0/29 (0,0%)	0/16 (0,0%)
Inna, n/N (%)	0/66 (0,0%)	0/37 (0,0%)	0/29 (0,0%)	0/16 (0,0%)
Brak danych z uwagi na lokalne regulacje, n/N (%)	8/66 (12,1%)	4/37 (10,8%)	4/29 (13,8%)	0/16 (0,0%)
Region geograficzny				
Ameryka Północna, n/N (%)	47/66 (71,2%)	27/37 (73,0%)	20/29 (69,0%)	16/16 (100,0%)
Europa i Australia, n/N (%)	19/66 (28,8%)	10/37 (27,0%)	9/29 (31,0%)	0/16 (0,0%)
Rozkład masy ciała				
< 30 kg, n/N (%)	36/66 (54,5%)	20/37 (54,1%)	16/29 (55,2%)	-
≥30 kg, n/N (%)	30/66 (45,5%)	17/37 (45,9%)	13/29 (44,8%)	-
Kategorie ppFEV1				
<70, n/N (%)	10/66 (15,2%)	5/37 (13,5%)	5/29 (17,2%)	2/16 (12,5%)
≥70 - ≤90, n/N (%)	22/66 (33,3%)	15/37 (40,5%)	7/29 (24,1%)	8/16 (50,0%)
>90, n/N (%)	30/66 (45,5%)	17/37 (45,9%)	13/29 (44,8%)	6/16 (37,5%)
Brakujące dane, n/N (%)	4/66 (6,1%)	0/37 (0,0%)	4/29 (13,8%)	0/16 (0,0%)

Ogółem, badanie uwzględniało w większości pacjentów płci żeńskiej (59,1%), w wieku średnio około 9 lat, wzroście około 134 cm oraz masie ciała średnio 30 kg – wartości te w niewielkim stopniu były mniejsze niż wartości w populacji ogólnej dla ludzi w tym wieku. Wyjściowa wartość FEV1 była obniżona w stosunku do należnej dla danej płci i wieku (stanowiła około 89% wartości należnej), ale odsetek pacjentów z ppFEV1 < 70% był niewielki (około 15%). Wyjściowa wartość stężenia chlorków w pocie wynosiła średnio około 102 mmol/l, natomiast wartość wskaźnika oczyszczania płuc LCI_{2,5} wynosiła około 10

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

jednostek. Wyjściowy wynik oceny objawów oddechowych według kwestionariusza CFQ-R RD wynosił średnio 80 punktów. Większość pacjentów (około 71%) była rasy białej i najwięcej pacjentów uwzględniono w regionie Ameryki Północnej (71%). Charakterystyki grupy 16 pacjentów uczestniczących w pierwszej części badania były bardzo podobne.

Około 21% chorych stosowało wcześniej leki z grupy modulatorów CFTR, ale najczęściej wcześniejsze leczenie obejmowało stosowanie leków działających objawowo: rozkurczających oskrzela (92%), dornazy alfa (82%) czy wziewnych preparatów hipertonicznych roztworów solnych.

7.2.1 Wiarygodność zewnętrzna badania AURORA 6-11

W celu oceny wiarygodności zewnętrznej badania AURORA 6-11 zestawiono stosowane w nim kryteria włączenia oraz wyłączenia z kryteriami stosowanymi w proponowanym programie lekowym. Zgodność tych kryteriów podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 79. Zestawienie kryteriów włączenia pacjentów do proponowanego programu lekowego z głównymi kryteriami selekcji do badania AURORA 6-11; populacja F/F i F/MF w wieku 6-11 lat.

Program lekowy	AURORA 6-11	Komentarz
Kryteria włączenia		
Jednostka chorobowa		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ potwierdzone rozpoznanie mukowiscydozy ▪ obecność co najmniej jednej mutacji F508del genu mukowiscydozowego przez błonowego regulatora przewodnictwa (ang. <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>, CFTR) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ diagnoza mukowiscydozy ▪ genotyp F/F lub F/MF ▪ choroba stabilna w opinii lekarzy 	KRYTERIA ZGODNE
Pozostałe		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek co najmniej 6 lat 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 6-11 lat 	KRYTERIA CZĘŚCIOWO ZGODNE
<p>Do badania włączono chorych w wieku 6-11 lat, więc nieco węższą grupę w stosunku do programu lekowego, gdzie uwzględniano chorych w wieku 6 lat lub więcej. Jednak dostępne są dane dla pacjentów w wieku 12 lat lub więcej zarówno z badań RCT, jak również z badań bez randomizacji, co pozwalało w niniejszej analizie całościowo ocenić skuteczność terapii w populacji pokrywającej pełny zakres wiekowy uwzględniany w programie</p>		

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Program lekowy	AURORA 6-11	Komentarz
Pozostałe		
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ppFEV1 $\geq 40\%$ wartości należnej dla wieku, płci oraz wzrostu ▪ pisemna zgoda pacjenta (lub legalnego opiekuna) na udział w badaniu ▪ masa ciała ≥ 15 kg ▪ gotowość do pozostania na ustalonym dawkowaniu stosowanych leków w ramach standardowego leczenia (innych niż CFTR) w trakcie badania ▪ możliwość poknięcia tabletki ▪ ujemny wynik testu ciążowego w momencie skryningu (z osocza krwi) ▪ stosowanie antykoncepcji w przypadku pacjentów aktywnych seksualnie ▪ gotowość do przestrzegania wymogów protokołu (deklaracja pacjenta i legalnego opiekuna) 	<p style="text-align: center;">KRYTERIA CZĘŚCIOWO ZGODNE</p> <p>W badaniu nie odnaleziono informacji na temat kryteriów związanych z wcześniejszą opieką ośrodka czy też opinią lekarską, jednak wskazanie w nich, że choroba musiała być ustabilizowana może nawiązywać do tych założeń programu. Również wskazanie gotowości do przestrzegania protokołu i procedur oraz pozostania na ustalonej dawce dodatkowego leczenia wskazują na pozostawanie pod opieką ośrodka specjalistycznego, chociażby w czasie wizyt kontrolnych.</p> <p>W badaniu dodatkowo wymagano ppFEV1 $\geq 40\%$ do $\leq 90\%$ – takiego kryterium nie zastosowano w programie.</p>
Kryteria wykluczenia		
Schorzenia współistniejące lub stany kliniczne		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ nadwrażliwość na iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor lub jakąkolwiek substancję pomocniczą zawartą w leku ▪ stan po przeszczepieniu narządu ▪ ciężka niewydolność wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) ▪ dziedziczna nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy (typu Lapp) lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ choroby w wywiadzie lub stany pacjenta, które w opinii lekarza mogłyby zaburzać wyniki badania lub stwarzać zagrożenie dla pacjenta, między innymi: • klinicznie istotna marskość wątroby z lub bez nadciśnienia żyły wrotnej • przeszczep narządów lub komórek hematologicznych • nadużywanie alkoholu lub używanie narkotyków w ciągu ostatniego roku (w opinii lekarzy), w tym stosowanie kanabinoidów, kokainy, opiatów • nowotwory, z wyjątkiem raka kolczystokomórkowego skóry, raka podstawokomórkowego skóry oraz raka szyjki macicy in-situ w stadium 0, o ile nie obserwowano nawrotu tych nowotworów w ciągu ostatnich 5 lat 	<p style="text-align: center;">KRYTERIA CZĘŚCIOWO ZGODNE</p> <p>Schorzenia współistniejące uniemożliwiające włączenie do programu lekowego uwzględniają ciężką niewydolność wątroby, stan po przeszczepieniu narządu, dziedziczną nietolerancję galaktozy, niedobór laktazy lub zespół złego wchłaniania oraz nadwrażliwość na lek. Ciężkie schorzenia wątroby stanowiły kryterium wyłączenia w ocenianym badaniu, podobnie, stan po przeszczepieniu narządów uniemożliwiał przystąpienie do próby klinicznej. Wśród innych schorzeń wykluczających możliwość włączenia do badania nieuwzględnionych w programie lekowym były ostre zakażenia szczególnie dotyczące układu oddechowego. Ogółem schorzenia współistniejące lub stany kliniczne stanowiące kryterium wykluczenia były szersze w badaniach klinicznych niż programie lekowym, co było oczekiwane, ponieważ w badaniach klinicznych dobiera się populację w ten sposób, aby wyeliminować wpływ innych chorób na</p>

Program lekowy	AURORA 6-11	Komentarz
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ostre zakażenie górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenia płucne, lub zmiany w standardowo stosowanej terapii (w tym antybiotykoterapii) w leczeniu objawów płucnych w ciągu 28 dni przed 1 dawką leku w ramach badania ▪ zakażenie płucne patogenem związanym z szybkim postępem utraty czynności płuc (m.in. <i>Burkholderia cenocepacia</i>, <i>Burkholderia dolosa</i>, <i>Mycobacterium abscessus</i>) ▪ ostre schorzenia nie związane z mukowiscydozą (np. nieżyt żołądka i jelit) w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką leku w ramach badania 	<p>stan pacjenta i wykazać wpływ badanego leku na daną jednostkę chorobową.</p>
Stosowanie dodatkowego leczenia/udział w innym badaniu		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ konieczność stosowania silnych induktorów izoenzymu CYP3A takich jak: ryfampicyna, ryfabutyna, fenobarbital, karbamazepina, fenytoina i ziele dziurawca 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ obecny lub wcześniejszy udział w badaniu klinicznym eksperymentalnego leczenia (również badań oceniających ELX w monoterapii lub skojarzeniu z innymi lekami) w ciągu 28 dni przed skryningiem: • wymagano okresu wymywania wcześniejszego leczenia przed skryningiem, wynoszącego przynajmniej 5 okresów półtrwania stosowanego leczenia lub 28 dni (którekolwiek dłuższe) • okres wymywania mógł zostać wydłużony według lokalnych wytycznych danego ośrodka • uczestnictwo w trwającym badaniu nieinterwencyjnym (w tym obserwacyjnym) było dozwolone ▪ stosowanie dodatkowego leczenia zabronionego w protokole badania (np. umiarkowanych lub silnych leków indukujących CYP3A, umiarkowanych i silnych inhibitorów CYP3A [z wyjątkiem cyprofloksacyny] oraz eksperymentalnych lub zatwierdzonych modulatorów CFTR [z wyjątkiem ocenianych w badaniu], w czasie 	<p style="text-align: center;">KRYTERIA ZGODNE</p> <p>Stosowanie silnych induktorów izoenzymu CYP3A stanowi kryterium wykluczenia z programu lekowego. W przypadku analizowanego badania również przedstawiono takie kryterium wykluczenia – ponadto, wykluczano również chorych uczestniczących w innych badaniach oceniających eksperymentalne leczenie</p>

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Program lekowy	AURORA 6-11	Komentarz
	określonym protokołem, przed pierwszą dawką leku w ramach badania)	
Wyniki badań laboratoryjnych		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ w przypadku aktywności AlAT lub AspAT >5 × GGN [górną granicą normy] bądź z aktywnością AlAT lub AspAT >3 × GGN przy stężeniu bilirubiny >2 × GGN 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ jakiegokolwiek nieprawidłowości w wyniku badań laboratoryjnych podczas skryningu, które w opinii lekarzy mogły stwarzać zagrożenie dla bezpiecznego udziału pacjenta w badaniu ▪ określone, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych w momencie skryningu: <ul style="list-style-type: none"> • stężenie hemoglobiny < 10 g/dl • całkowita bilirubina ≥2 × GGN • ALT, AST, GGT lub ALP ≥3 × GGN • nieprawidłowa czynność nerek, zdefiniowana przez wskaźnik przesączania kłębuszkowego ≤45 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała (wyznaczony metodą Counahana-Barratta) 	<p style="text-align: center;">KRYTERIA ZGODNE</p> <p>W badaniu oraz w programie wykluczono chorych z nieprawidłowymi wartościami aktywności enzymów wątrobowych oraz stężenia bilirubiny. W badaniu dodatkowo wykluczono pacjentów z nieprawidłową czynnością nerek oraz podwyższonym stężeniem hemoglobiny</p>
Pozostałe kryteria		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ciąża, planowanie ciąży oraz karmienie piersią po rozważeniu korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki ▪ brak zgody na monitorowanie efektów klinicznych leczenia na podstawie danych zebranych przez świadczeniodawcę lub płatnika w systemach informatycznych 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pacjenci lub bliscy krewni pacjenta biorący udział w organizacji badania (personel medyczny lub inny bezpośrednio związany z organizacją badania w danym ośrodku) 	<p style="text-align: center;">KRYTERIA ZGODNE</p> <p>W kryteriach włączenia do badania zamieszczono informacje o konieczności ujemnego wyniku testu ciążowego, stosowania antykoncepcji oraz wyrażenia zgody na udział w badaniu i przestrzeganie procedur</p>

CFTR – gen mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (z ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*).

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

Informacje o procedurach zastosowanych w ramach badania AURORA 6-11 podsumowano w tabeli poniżej.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Tabela 80. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu *AURORA 6-11*; populacja F/F i F/MF w wieku 6-11 lat.

Populacja pacjentów/etap badania	Interwencja	Dodatkowe informacje
Część I	Eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor + standardowe postępowanie (ELX/TEZ/IVA + IVA + SoC) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eleksakaftor 100 mg raz dziennie ▪ Tezakaftor 50 mg raz dziennie ▪ Iwakaftor 75 mg co 12 godzin 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie prowadzono przez 2 tygodnie ▪ Pacjenci otrzymywali połowę dawek zarejestrowanych dla osoby dorosłej
Część II, pacjenci <30 kg	Eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor + standardowe postępowanie (ELX/TEZ/IVA + IVA + SoC) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eleksakaftor 100 mg raz dziennie ▪ Tezakaftor 50 mg raz dziennie ▪ Iwakaftor 75 mg co 12 godzin 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie prowadzono przez 24 tygodnie ▪ Pacjenci z masą ciała poniżej 30 kg otrzymywali połowę dawek zarejestrowanych dla osoby dorosłej
Część II, pacjenci ≥30 kg	Eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor + standardowe postępowanie (ELX/TEZ/IVA + IVA + SoC) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eleksakaftor 200 mg raz dziennie ▪ Tezakaftor 100 mg raz dziennie ▪ Iwakaftor 150 mg co 12 godzin 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie prowadzono przez 24 tygodnie ▪ Pacjenci z masą ciała 30 kg lub wyższą otrzymywali pełną dawkę zarejestrowaną dla osoby dorosłej

W pierwszej części badania pacjenci otrzymywali leczenie w dawce wynoszącej połowę dawkowania stosownego u osób dorosłych: eleksakaftor w dawce 200 mg raz dziennie, tezakaftor w dawce 100 mg raz dziennie oraz iwakaftor w dawce 150 mg podawanej co 12 godzin. Leczenie prowadzono przez 2 tygodnie, przy czym pacjentów obserwowano jeszcze dodatkowo w kierunku oceny bezpieczeństwa przez dalsze 4 tygodnie.

Ogółem, w drugiej części badania dawkowanie stosowanego leczenia zostało dopasowane do masy ciała pacjentów. Dzieci z masą ciała 30 kg lub więcej otrzymywały pełną dawkę leczenia stosowaną u osoby dorosłej: eleksakaftor w dawce 200 mg raz dziennie, tezakaftor w dawce 100 mg raz dziennie, oraz iwakaftor w dawce 150 mg podawanej co 12 godzin. W przypadku dzieci z masą ciała poniżej 30 kg stosowano połowę dawki przewidzianej dla osoby dorosłej. Leczenie prowadzono przez 24 tygodnie, przy czym dodatkową wizytę w celu końcowej oceny bezpieczeństwa zaplanowano na 4 tygodnie po ostatniej dawce leku otrzymanej w ramach badania (± 7 dni). Chorzy mieli również możliwość uczestnictwa w dodatkowej fazie wydłużonej, po zakończeniu terapii w ramach fazy podstawowej badania, obejmującej dodatkowe 96 tygodni leczenia.

7.4 Skuteczność kliniczna

W części I badania oceniano głównie parametry farmakokinetyczne stosowanej terapii w trakcie 2-tygodniowego leczenia. Średni czas ekspozycji pacjentów na ocenianą terapię wynosił 14,9 dni. Średnie geometryczne stężeń poszczególnych składników terapii (wraz z ich procentowymi współczynnikami zmienności, %CV) wynosiły: 2,86 (%CV: 47,7) µg/ml dla ELX, 1,06 (%CV: 34,4) µg/ml dla TEZ oraz 0,297 (%CV: 58,2) µg/ml. Średnie szczytowe (ang. *peak*) stężenie ocenianych leków wynosiło 6,13 (%CV: 24,8) µg/ml dla ELX, 6,93 (%CV: 28,3) µg/ml dla TEZ oraz 1,01 (%CV: 27,7) µg/ml dla IVA. Wartości pola pod krzywą stężenia leku w ciągu 24 godzin (dla ELX oraz TEZ), oraz w ciągu 12 godzin dla IVA wyniosły odpowiednio 107 (SD: 28,7) h× µg/ml, 58,4 (SD: 13,5) h× µg/ml oraz 8,12 (SD: 2,93) h× µg/ml.

W tabeli poniżej podsumowano wyniki oceny skuteczności klinicznej w drugiej części badania *AURORA 6-11*, zarówno dla populacji ogółem, jak i pacjentów z genotypem F/F oraz pacjentów z genotypem F/MF.

Tabela 81. Wyniki oceny skuteczności klinicznej w badaniu *AURORA 6-11*; populacja F/F i F/MF w wieku 6-11 lat.

Punkt końcowy	Średnia wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD)
Populacja ogółem (N = 66)		
ppFEV1 [p.p.]	88,8 (17,7)	10,2 (7,9; 12,6), p < 0,001
CFQ-R RD [punkty]	80,3 (15,2)	7,0 (4,7; 9,2), p < 0,001
LCl _{2,5} [jednostki]	9,77 (2,68)	-1,71 (-2,11; -1,30), p < 0,001
Zawartość chlorków w pocie [mmol/l]	102,2 (9,1)	-60,9 (-63,7; -58,2), p < 0,001
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	16,39 (1,69)	1,02 (0,76; 1,28), p < 0,001 SE: 0,13; N = 33
Różnica BMI względem należnego dla wieku (z-score), średnia (SD)	-0,16 (0,74)	0,37 (0,26; 0,48), p < 0,001 SE: 0,05; N = 33
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	30,0 (7,7)	3,0 (2,5; 3,5), p < 0,001 SE: 0,2; N = 33
Różnica masy ciała względem należnej dla wieku (z-score), średnia (SD)	-0,22 (0,76)	0,25 (0,16; 0,33), p < 0,001 SE: 0,04; N = 33
Wzrost, średnia (SD) [cm]	134,1 (12,3)	2,3 (1,9; 2,7), p < 0,001 SE: 0,2; N = 33
Różnica wzrostu względem należnego dla wieku (z-score), średnia (SD)	-0,11 (0,98)	-0,05 (-0,12; 0,01), p = 0,11 SE: 0,03; N = 33
Zaostrzenia płucne zdefiniowane w protokole		Liczba zdarzeń: 4 Pacjenci ze zdarzeniem: 4 (6,1%) Roczna częstość zaostrzeń: 0,12

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Punkt końcowy	Średnia wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD)
Populacja F/MF (N = 37)		
ppFEV1 [p.p.]	89,8 (17,5)	9,1 (6,3; 11,9), p < 0,001
CFQ-R RD [punkty]	79,1 (17,3)	6,9 (3,2; 10,6), p < 0,001
LCl _{2,5} [jednostki]	9,34 (1,82)	-1,72 (-2,11; -1,33), p < 0,001
Zawartość chlorków w pocie [mmol/l]	104,4 (7,2)	-55,1 (-59,0; -51,2), p < 0,001
Populacja ogółem F/F (N = 29)		
ppFEV1 [p.p.]	87,3 (18,3)	11,2 (7,2; 15,2), p < 0,001
CFQ-R RD [punkty]	81,8 (12,0)	7,0 (3,9; 10,1), p < 0,001
LCl _{2,5} [jednostki]	10,26 (3,36)	-1,64 (-2,34; -0,94), p < 0,001
Zawartość chlorków w pocie [mmol/l]	99,3 (10,8)	-70,4 (-75,6; -65,3), p < 0,001

W drugiej części badania *AURORA 6-11* ekspozycja pacjentów na stosowane leczenie wynosiła średnio 23,8 (SD: 3,0) tygodni, a stosowanie się do przepisanego dawkowania (ang. *adherence*, definiowane jako stosunek liczby tabletek, które pacjent rzeczywiście otrzymał do liczby wszystkich które powinien otrzymać) oraz przepisanego schematu leczenia (ang. *compliance*, definiowane jako liczba dni w których pacjent przyjął lek do liczby od pierwszego do ostatniego podania leku) były bardzo wysokie i wynosiły średnio odpowiednio > 99% oraz 100%. Wszyscy pacjenci (n = 64), którzy ukończyli badanie, zostali następnie włączeni do fazy wydłużonej.

Ogółem, w całej analizowanej populacji badania odnotowano poprawę analizowanych punktów końcowych po zastosowaniu terapii trójlekowej. Procent należytnej wartości FEV1 zwiększył się o około 10 (95% CI: 7,9; 12,6) punktów procentowych, co było istotną statystycznie zmianą (p < 0,001), podobnie poprawie uległ wynik oceny objawów płucnych według kwestionariusza CFQ-R: zmiana 7,0 (95% CI: 4,7; 9,2) oraz wskaźnik oczyszczania płuc (LCl_{2,5}): zmiana -1,71 (95% CI: -2,11; -1,30) oraz wynik oceny stężenia chlorków w pocie: zmiana -60,9 (95% CI: -63,7; -58,2), p < 0,001.

Wyniki zarówno w populacji pacjentów z genotypem F/F, jak i w populacji pacjentów z genotypem F/MF były bardzo zbliżone i wskazywały na istotny efekt po zastosowaniu terapii trójlekowej. Wśród pacjentów z genotypem F/F obserwowano większe zmniejszenie stężenia chlorków w pocie, w porównaniu do chorych z genotypem F/MF: -70,4 (95% CI: -75,6; -65,3), p < 0,001 vs -55,1 (95% CI: -59,0; -51,2), p < 0,001.

W ramach oceny całej analizowanej populacji przedstawiono również wyniki oceny parametrów wskazujących na rozwój pacjenta, takich jak masa ciała, BMI, czy wzrost – w każdym z tych parametrów odnotowano istotną zmianę w stosunku do wartości wyjściowych, podobnie obserwowano istotne zmiany wskaźników wskazujących na różnice tych parametrów względem wartości populacyjnych, wskazujące na poprawę po zastosowaniu trójlekowego leczenia.

W trakcie leczenia odnotowano 4 zdarzenia zaostrzeń płucnych u 4 (6,1%) pacjentów, co świadczyło o częstości 0,12 zaostrzeń/pacjenta/rok.

7.5 Bezpieczeństwo

W tabeli poniżej podsumowano profil bezpieczeństwa ocenianej terapii trójlekowej ELX/TEZ/IVA, odnotowany w badaniu *AURORA 6-11*.

Tabela 82. Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu *AURORA 6-11* – zdarzenia niepożądane; populacja F/F i F/MF w wieku 6-11 lat.

Zdarzenie niepożądane	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, n (%) N = 66
AEs ogółem	65 (98,5%)
AEs niezwiązane z leczeniem	16 (24,2%)
AEs o niskim prawdopodobieństwie związku z leczeniem	16 (24,2%)
AEs o prawdopodobnie związane z leczeniem	29 (43,9%)
AEs związane z leczeniem	4 (6,1%)
AEs łagodne	36 (54,5%)
AEs umiarkowane	28 (42,4%)
AEs o ciężkim nasileniu	1 (1,5%)
SAEs	1 (1,5%)
AEs prowadzące do zgonu	0 (0,0%)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	1 (1,5%)
AEs prowadzące do czasowego przerwania leczenia	1 (1,5%)
Kaszel	28 (42,4%)
Ból głowy	16 (24,2%)
Gorączka	14 (21,2%)
Ból gardła	12 (18,2%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	11 (16,7%)
Nieżyt nosa	10 (15,2%)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Zdarzenie niepożądane	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, n (%) N = 66
Wysypka	8 (12,1%)
Ból brzucha	8 (12,1%)
Wydzielina z nosa (<i>rhinorrhea</i>)	8 (12,1%)
Wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych	8 (12,1%)
Wzrost aktywności ALT	7 (10,6%)
Biegunka	7 (10,6%)
Grypa	7 (10,6%)
Wymioty	7 (10,6%)

Zdarzenia niepożądane odnotowano u większości pacjentów (98,5%), ale znaczna większość odnotowanych zdarzeń miała charakter od łagodnych do umiarkowanych – zdarzenia o ciężkim nasileniu (ang. *severe*) odnotowano tylko u 1 (1,5%) pacjenta, natomiast łagodne zdarzenia niepożądane występowały u 54,5% ocenianych pacjentów. Tylko w przypadku 4 (6,1%) pacjentów obserwowane zdarzenia niepożądane uznano za związane z leczeniem, natomiast w przypadku 16 (24,2%) wykluczono związek zdarzeń niepożądanych z leczeniem – w pozostałych przypadkach zakładano prawdopodobny związek z leczeniem, przy czym u kolejnych 16 (24,2%) prawdopodobieństwo to oceniono jako niskie.

Ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane odnotowano tylko u 1 (1,5%) pacjenta, natomiast w trakcie badania nie stwierdzono żadnego zgonu. Zakończenie leczenia z powodu AEs było konieczne u 1 (1,5%) pacjenta, natomiast u kolejnego konieczne było czasowe wstrzymanie terapii.

Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych najczęściej obserwowano kaszel (42,4% pacjentów), ból głowy (24,2% pacjentów) oraz gorączkę (21,2%).

W badaniu *AURORA 6-11* w ramach oceny bezpieczeństwa prowadzono również monitorowanie wybranych parametrów laboratoryjnych – wyniki tej oceny podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 83. Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu *AURORA 6-11* – wyniki badań laboratoryjnych; populacja F/F i F/MF w wieku 6-11 lat.

Oceniany parametr laboratoryjny	ELX/TEZ/IVA, N = 66
AST lub ALT, n (%)	
AST lub ALT >3 × GGN	7 (10,6%)
AST lub ALT >5 × GGN	1 (1,5%)
AST lub ALT >8 × GGN	0 (0,0%)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Oceniany parametr laboratoryjny	ELX/TEZ/IVA, N = 66
AST lub ALT $>3 \times$ GGN oraz całkowita bilirubina $>2 \times$ GGN	0 (0,0%)
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania związane ze wzrostem aktywności AST lub ALT	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci ze zdarzeniem: 7 (10,6%) ▪ Czas do wystąpienia zdarzeń, średnia (SD) [dni]: 52,1 (62,2) ▪ Czas trwania zdarzeń, średnia (SD) [dni]: 15,3 (9,0)
Całkowita bilirubina, n (%)	
Całkowita bilirubina $>$ GGN do $\leq 1,5 \times$ GGN	7 (10,6%)
Całkowita bilirubina $>1,5 \times$ GGN do $\leq 2 \times$ GGN	4 (6,1%)
Całkowita bilirubina $>2 \times$ GGN	0 (0,0%)
Bilirubina związana (bezpośrednia), n (%)	
Bilirubina związana (bezpośrednia) $>$ GGN do $\leq 1,5 \times$ GGN	10 (15,2%)
Bilirubina związana (bezpośrednia) $>1,5 \times$ GGN	0 (0,0%)
Bilirubina wolna (pośrednia) (N = 65), n (%)	
Bilirubina wolna (pośrednia) $>$ GGN do $\leq 1,5 \times$ GGN	8 (12,3%)
Bilirubina wolna (pośrednia) $>1,5 \times$ GGN do $\leq 2 \times$ GGN	1 (1,5%)
Bilirubina wolna (pośrednia) $>2 \times$ GGN do $\leq 3 \times$ GGN	3 (4,6%)
Bilirubina wolna (pośrednia) $>3 \times$ GGN	0 (0,0%)
Aktywność kinazy kreatynowej, n (%)	
Aktywność kinazy kreatynowej $>$ GGN do $\leq 2,5 \times$ GGN	21 (31,8%)
Aktywność kinazy kreatynowej $>2,5 \times$ GGN do $\leq 5 \times$ GGN	4 (6,1%)
Całkowita bilirubina $>5 \times$ GGN	0 (0,0%)
Skurczowe ciśnienie krwi, średnia	
Średnia wartość wyjściowa [mmHg]	105,0
Zmiana w 15 dniu (n = 65)	-0,1
Zmiana w 4 tygodniu (n = 65)	-1,4
Zmiana w 8 tygodniu (n = 63)	-0,2
Zmiana w 12 tygodniu (n = 58)	0,1
Zmiana w 16 tygodniu (n = 43)	0,4
Zmiana w 24 tygodniu (n = 33)	0,4
Rozkurczowe ciśnienie krwi, średnia	
Średnia wartość wyjściowa [mmHg]	61,4
Zmiana w 15 dniu (n = 65)	0,1
Zmiana w 4 tygodniu (n = 65)	0,3
Zmiana w 8 tygodniu (n = 63)	-0,3

Oceniany parametr laboratoryjny	ELX/TEZ/IVA, N = 66
Zmiana w 12 tygodniu (n = 58)	1,0
Zmiana w 16 tygodniu (n = 43)	0,4
Zmiana w 24 tygodniu (n = 33)	0,8

Nieprawidłowości w aktywności enzymów wątrobowych AST lub ALT odnotowano u niewielkiego odsetka pacjentów – wzrost tych wartości powyżej trzykrotności górnej granicy normy obserwowano u około 11% chorych, przy czym zdarzenia niepożądane związane ze wzrostem aktywności tych enzymów również nie były częste – wystąpiły u około 11% chorych. Czas do takiego zdarzenia wynosił średnio 52 dni, natomiast czas jego trwania wynosił 15,3 dni. Odsetek pacjentów z nieprawidłowymi wartościami całkowitej bilirubiny, bilirubiny związanej oraz wolnej nie przekroczył 20%, natomiast zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej powyżej górnej granicy normy odnotowano u około 38% chorych. Pomiar ciśnienia krwi wskazywały na wyjściowo prawidłowe wartości (105 mmHg skurczowe, 61 mmHg rozkurczowe), a ich zmiany w kolejnych tygodniach badania były niewielkie.

Autorzy badania *AURORA 6-11* przedstawili dodatkowo również szczegółową analizę zdarzeń w kategorii wysypki – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 84. Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu *AURORA 6-11* – zdarzenia o charakterze wysypki; populacja F/F i F/MF w wieku 6-11 lat.

Zdarzenie niepożądane o charakterze wysypki [^]	ELX/TEZ/IVA, n (%) N = 66
Pacjenci ze zdarzeniem o charakterze wysypki:	16 (24,2%)
Płeć męska	5/27 (18,5%)
Płeć żeńska	11/39 (28,2%)
Zdarzenia łagodne	13 (19,7%)
Zdarzenia umiarkowane	3 (4,5%)
Zdarzenia o ciężkim nasileniu	0 (0,0%)
SAEs	0 (0,0%)
Zakończenie leczenia z powodu AEs o charakterze wysypki	1 (1,5%)
Przerwanie leczenia z powodu AEs o charakterze wysypki	0 (0,0%)

[^] grupa zdarzeń niepożądanych według klasyfikacji MedDRA (wersja 23.0) obejmująca zdarzenia wysypki (np. wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, łuszczenie skóry, pokrzywka).

Ogółem, zdarzenia niepożądane kwalifikowane w kategorii wysypek odnotowano u 16 (24,2%) chorych biorących udział w badaniu *AURORA 6-11*: u 5/27 (18,5%) chłopców oraz u 11/39 (28,2%) dziewczynek. Znaczna większość przypadków tych zdarzeń (13/16 [81,3%] pacjentów) miała charakter łagodny i nie

odnotowano w badaniu żadnego przypadku zdarzeń o ciężkim nasileniu (ang. *severe*), a także zdarzeń określanych jako ciężkie (ang. *serious*). Tylko 1 (1,5%) pacjent zakończył leczenie w wyniku pojawienia się zdarzeń niepożądanych o charakterze wysypki, natomiast czasowe wstrzymanie leczenia nie było konieczne w żadnym przypadku.

7.6 Faza wydłużona badania AURORA 6-11

Uczestnicy badania AURORA 6-11 otrzymali możliwość dalszego leczenia w fazie wydłużonej (OLE, z ang. *open-label extension*), którą oznaczano jako badanie VX19-445-107 („Study 107”). Wyniki tej fazy zostały jak dotąd opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego *Ratjen 2021* [redacted].

Ogółem, w fazie OLE zaplanowano dodatkowe 96 tygodni leczenia (plus 4 dodatkowe tygodnie obserwacji bezpieczeństwa), a jej głównym celem była długoterminowa ocena bezpieczeństwa stosowania terapii ELX/TEZ/IVA. Dodatkowo, badanie miało również na celu ocenę długoterminowej skuteczności klinicznej leczenia, oraz parametrów farmakokinetycznych stosowanego leku po dłuższym okresie stosowania – ogółem, w fazie OLE rozpatrywano te same punkty końcowe co w fazie podstawowej badania: ppFEV1, LCI_{2,5}, zawartość chlorków w pocie, CFQ-R RD, parametry związane z odżywianiem i rozwojem (masa ciała, BMI itd.), a także częstość zaostrzeń płucnych choroby oraz odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji (w tym hospitalizacji związanych z mukowiscydozą) lub podania dożylnych antybiotyków. Podsumowanie metodyki fazy OLE podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 85. Podsumowanie metodyki fazy OLE badania AURORA 6-11; populacja F/F i F/MF w wieku 6-11 lat.

Opisywany parametr badania	Dane odnośnie parametru
Rodzaj badania	<ul style="list-style-type: none"> Faza dodatkowa (OLE) badania AURORA 6-11 Leczenie przez 96 tygodni + 4 tygodnie dodatkowej oceny bezpieczeństwa
Stosowane leczenie	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z masą ciała < 30 kg: eleksakaftor 100 mg raz dziennie, teza-kaftor 50 mg raz dziennie, iwakaftor 75 mg co 12 godzin; Pacjenci z masą ciała ≥30 kg: eleksakaftor 200 mg raz dziennie, teza-kaftor 100 mg raz dziennie, iwakaftor 150 mg co 12 godzin;
Oceniana populacja	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci uczestniczący w badaniu AURORA 6-11: chorzy z mukowiscydozą w wieku 6 lub więcej lat, z genotypem F/F lub F/MF

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/teza-kaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Opisywany parametr badania	Dane odnośnie parametru
Główny punkt końcowy	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bezpieczeństwo terapii ELX/TEZ/IVA, oceniane w kontekście zdarzeń niepożądanych, wyników badań laboratoryjnych, oceny fizycznej
Dodatkowe punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zmiany od wartości wyjściowej (odnotwanej w podstawowej fazie badania) w: <ul style="list-style-type: none"> • ppFEV1, • stężeniu chlorków w pocie • wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R (CFQ-R RD) • zmiany masy ciała, wzrostu oraz wskaźnika BMI, a także zmiany różnych charakterystyk względem należnych wartości dla danego wieku („z-scores”). • liczbie zaostrzeń płucnych oraz hospitalizacji związanych z mukowiscydozą • wskaźniku oczyszczania płuc (LCI, z ang. <i>lung clearance index</i>)

W dokumencie dostarczonym przez Wnioskodawcę (*Vertex 2021d*) przedstawiono wyniki analizy *interim* w fazie OLE, przeprowadzonej w momencie, gdy ostatni pacjent uwzględniony w badaniu ukończył 24 tygodnie leczenia (odcięcie danych 28 stycznia 2021 roku). Analizowane punkty końcowe oceniano w oparciu o podobne metody statystyczne, co w głównej fazie badania.

W fazie OLE wzięli udział wszyscy pacjenci badania *AURORA 6-11*, którzy ukończyli podstawową fazę badania (N =64), i wszyscy ci pacjenci otrzymali leczenie przez przynajmniej 24 tygodnie. W momencie przeprowadzenia analizy *interim* w fazie OLE, średni czas ekspozycji na leczenie wynosił 39,2 (SD: 5,2) tygodni. W tabeli poniżej podsumowano wyniki oceny bezpieczeństwa dla analizy interim fazy OLE badania *AURORA 6-11*.

Tabela 86. Podsumowanie wyników oceny bezpieczeństwa dla analizy interim fazy OLE badania *AURORA 6-11*; populacja F/F i F/MF w wieku 6-11 lat.

Oceniany punkt końcowy	ELX/TEZ/IVA N = 64
Jakiegokolwiek AEs	51 (79,7%)
AEs o ciężkim stopniu nasilenia	0 (0,0%)
SAEs	2 (3,1%)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	0 (0,0%)
AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia	2 (3,1%)
Infekcje górnych dróg oddechowych	7*/51 (14,1%)
Ból głowy	6*/51 (10,9%)
Wymioty	6*/51 (10,9%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Ogółem, zdarzenia niepożądane odnotowano u 51 (79,7%) chorych biorących udział w fazie OLE badania *AURORA 6-11*, ale nie odnotowano żadnych nowych sygnałów bezpieczeństwa w porównaniu do fazy podstawowej badania, a obserwowane zdarzenia miały charakter łagodny lub umiarkowany (nie odnotowano żadnego przypadku zdarzenia o ciężkim stopniu nasilenia). Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane stwierdzono u 2 (3,1%) pacjentów, przy czym żaden pacjent nie zakończył leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – jedynie u 2 (3,1%) pacjentów odnotowano zdarzenia niepożądane, które skutkowały czasowym wstrzymaniem leczenia. Najczęściej ($\geq 10\%$) obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi wśród chorych z jakimikolwiek AEs były infekcje górnych dróg oddechowych (14,1%), ból głowy oraz wymioty (po 10,9%).

W tabeli poniżej podsumowano z kolei wyniki oceny skuteczności klinicznej, uzyskane w ramach analizy interim fazy OLE badania *AURORA 6-11*.

Tabela 87. Wyniki oceny skuteczności klinicznej dla analizy interim fazy OLE badania *AURORA 6-11*; populacja F/F i F/MF w wieku 6-11 lat.

Punkt końcowy	Średnia wartość wyjściowa w badaniu <i>AURORA 6-11</i>	Średnia zmiana od wartości wyjściowej po 24 tygodniach badania <i>AURORA 6-11</i>	Średnia zmiana od wartości wyjściowej po 24 tygodniach fazy OLE
Liczba ocenianych pacjentów	66	66	64
ppFEV1 [p.p.]	88,8 (SD: 17,7)	10,2 (SD: 1,2)	9,5 (SD: 1,3)
CFQ-R RD [punkty]	80,3 (SD: 15,2)	7,0 (SD: 1,1)	12,9 (SD: 1,2)
LCl _{2,5} [jednostki]	9,77 (SD: 2,68)	-1,71 (SD: 0,20)	-1,91 (SD: 0,18)
Zawartość chlorków w pocie [mmol/l]	102,2 (SD: 9,1)	-60,9 (SD: 1,4)	-64,7 (SD: 1,7)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	16,39 (SD: 1,69)	1,02 (SD: 0,13)	1,27 (SD: 0,15)
Różnica BMI względem należącego dla wieku (z-score), średnia (SD)	-0,16 (SD: 0,74)	0,37 (SD: 0,05)	0,34 (SD: 0,06)
Podgrupa z genotypem F/F			
Liczba ocenianych pacjentów	29	29	28
ppFEV1 [p.p.]	87,3 (SD: 18,3)	11,2 (95% CI: 7,2; 15,2) SE: 2,0	12,2 (95% CI: 7,8; 16,6) SE: 2,1
Zawartość chlorków w pocie [mmol/l]	99,3 (SD: 10,8)	-70,4 (95% CI: -75,6; -65,3) SE: 2,4	-73,3 (95% CI: -77,5; -69,2) SE: 2,0

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Punkt końcowy	Średnia wartość wyjściowa w badaniu AURORA 6-11	Średnia zmiana od wartości wyjściowej po 24 tygodniach badania AURORA 6-11	Średnia zmiana od wartości wyjściowej po 24 tygodniach fazy OLE
Podgrupa z genotypem F/MF			
Liczba ocenianych pacjentów	37	37	36
ppFEV1 [p.p.]	89,8 (SD: 17,5)	9,1 (95% CI: 6,3; 11,9) SE: 1,4	7,0 (95% CI: 4,0; 10,0) SE: 1,4
Zawartość chlorków w pocie [mmol/l]	104,4 (SD: 7,2)	-55,1 (95% CI: -59,0; -51,2) SE: 1,9	-58,8 (95% CI: -64,1; -53,6) SE: 2,6

Autorzy analizy podali, że pacjenci otrzymujący terapię ELX/TEZ/IVA przez przynajmniej 24 tygodnie fazy OLE uzyskiwali utrzymującą się, klinicznie istotną poprawę wszystkich analizowanych punktów końcowych skuteczności klinicznej, a obserwowana poprawa była zgodna z wynikami podstawowej fazy badania. Ogółem, korzystny efekt obserwowano już od 15 dnia leczenia w fazie podstawowej i efekt ten utrzymywał się w dalszym okresie leczenia.

Zarówno w podgrupie chorych z genotypem F/F, jak również wśród chorych z genotypem F/MF obserwowano istotną poprawę (według wartości przedziałów ufności) ppFEV1 oraz istotne zmniejszenie zawartości chlorków w pocie – istotne zmiany odnotowano na końcu fazy podstawowej badania, i zmiany te utrzymywały się w dalszym okresie leczenia w ramach fazy OLE. Wartość ppFEV1 na końcu fazy podstawowej badania uległa poprawie o około 9 punktów procentowych, a po dodatkowych 24 tygodniach poprawa wynosiła około 7 punktów procentowych: 9,1 (95% CI: 6,3; 11,9) oraz 7,0 (95% CI: 4,0; 10,0). Z kolei zawartość chlorków w pocie w fazie podstawowej badania uległa zmniejszeniu średnio o -55,1 (95% CI: -59,0; -51,2) mmol/l, i dalej zmniejszała się w fazie OLE o -58,8 (95% CI: -64,1; -53,6) mmol/l.

Autorzy analizy *interim* ocenili również częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych oraz hospitalizacji – dane te podsumowano w osobnej tabeli poniżej.

Tabela 88. Wyniki oceny skuteczności klinicznej dla analizy interim fazy OLE badania AURORA 6-11 – ocena zaostrzeń płucnych i hospitalizacji; populacja F/F i F/MF w wieku 6-11 lat.

Punkt końcowy	ELX/TEZ/IVA (N=66)
Całkowita liczba skumulowanych^ dni (pacjento-dni) ekspozycji w których analizowano zaostrzenia płucne (pacjento-lata)	28552 (85,0)
Zaostrzenia płucne ogółem	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci ze zdarzeniem: 5 (7,6%) ▪ Liczba zdarzeń: 6 ▪ Roczna częstość: 0,07

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Punkt końcowy	ELX/TEZ/IVA (N=66)
Zaostrzenia płucne wymagające hospitalizacji	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci ze zdarzeniem: 1 (1,5%) ▪ Liczba zdarzeń: 1 ▪ Roczna częstość: 0,01
Zaostrzenia płucne wymagające dożylniej antybiotykoterapii	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci ze zdarzeniem: 1 (1,5%) ▪ Liczba zdarzeń: 1 ▪ Roczna częstość: 0,01
Zaostrzenia płucne wymagające hospitalizacji lub antybiotykoterapii	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci ze zdarzeniem: 1 (1,5%) ▪ Liczba zdarzeń: 1 ▪ Roczna częstość: 0,01
Planowane hospitalizacje w związku z mukowiscydozą	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci ze zdarzeniem: 0 (0,0%) ▪ Liczba zdarzeń: 0 ▪ Roczna częstość: 0
Nieplanowane hospitalizacje w związku z mukowiscydozą	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci ze zdarzeniem: 0 (0,0%) ▪ Liczba zdarzeń: 0 ▪ Roczna częstość: 0

[^] 24 tygodnie w fazie podstawowej badania oraz 24 tygodnie w fazie OLE.

W skumulowanym okresie ekspozycji odnotowano 6 zaostrzeń płucnych u 5 (7,6%) pacjentów, co przekładało się na roczną częstość zaostrzeń 0,07. Wśród odnotowanych zaostrzeń, tylko w 1 (1,5%) konieczna była hospitalizacja – pacjent ten również wymagał antybiotykoterapii. Z kolei hospitalizacje związane z mukowiscydozą nie były konieczne – nie odnotowano żadnych przypadków zarówno planowanych, jak i nieplanowanych hospitalizacji związanych z mukowiscydozą.

Ogółem, w ramach analizy interim prowadzonej w fazie OLE badania *AURORA 6-11* obserwowano podobną skuteczność terapii, co w fazie podstawowej badania, a leczenie było dobrze tolerowane: obserwowane zdarzenia niepożądane miały nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie odnotowano nowych sygnałów bezpieczeństwa w porównaniu z fazą podstawową badania. Długoterminowe stosowanie terapii ELX/TEZ/IVA jest więc dobrze tolerowane i przyczynia się do istotnej klinicznie poprawy czynności płuc oraz objawów oddechowych.

8 Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs Placebo + SoC; populacja homozygot F/F w wieku 6-11 lat – porównanie pośrednie

8.1 Metodyka porównania pośredniego

[Redacted text block]

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

[Redacted text block]

8.2 Podsumowanie badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim

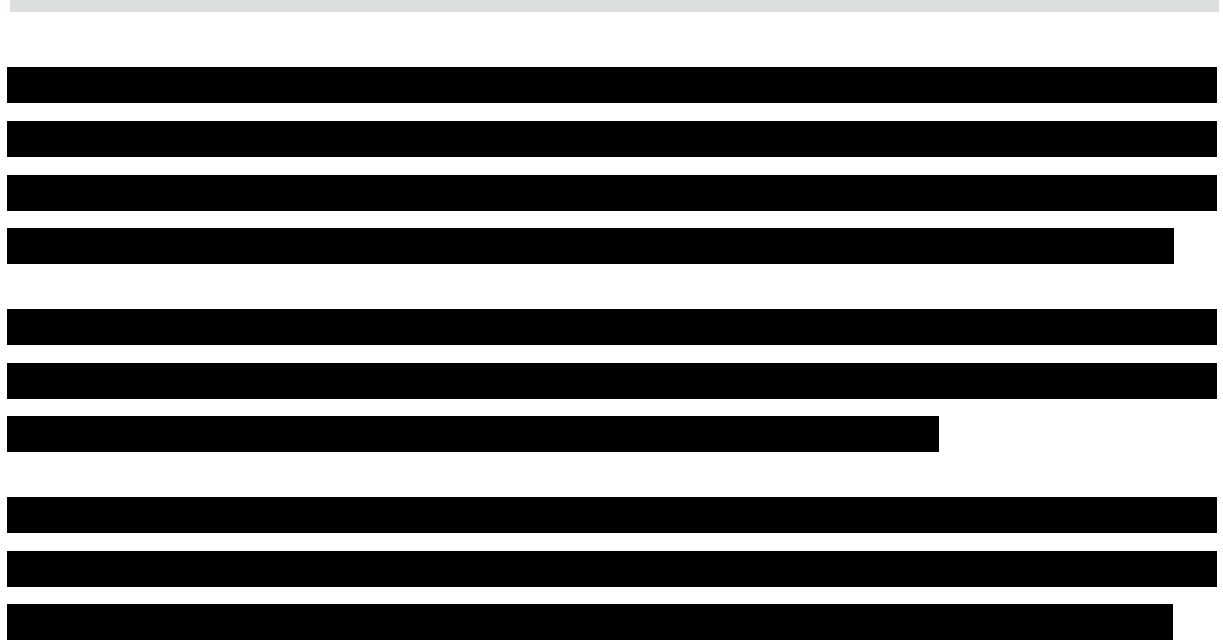
[Redacted text block]

Tabela 89. [Redacted text]

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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR



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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Okres obserwacji był zróżnicowany: badania *CFFPR 2020* i *Graeber 2021* charakteryzowały się krótszym (odpowiednio około 2-miesięcznym oraz około od 2 do 4 miesięcy) czasem obserwacji w porównaniu do prób *Carnovale 2022* [REDACTED], które trwały niespełna 1 rok. Wszystkie przeprowadzono w wielu ośrodkach. Jakość włączonych badań oceniono jako stosunkowo dobrą w związku z uzyskaniem od 5 do 7 punktów w skali NICE. Szczegóły metodyki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 92. Charakterystyka metodyki badań rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie F/F w wieku ≥ 12 lat; *Carnovale 2022*, *CFFPR 2020*, *Graeber 2021*, [REDACTED].

Badanie	Klasyfikacja AOTMI/ punktacja NICE	Rodzaj badania	Okres obserwacji	Liczba chorych	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Carnovale 2022</i>	IVA 5/8	Retrospektywne badanie opisowe typu pre-test/posttest	48 tyg.	26	Ocena skuteczności, jakości życia i bezpieczeństwa	3 (Włochy)	Brak finansowania zewnętrznego
<i>CFFPR 2020</i>	IVA 6/8	Retrospektywne badanie opisowe typu pre-test/posttest	Średnia: 65,4 dni	Kohorta F/F: 2200	Ocena skuteczności	Wieloośrodkowe (USA)	bd.
<i>Graeber 2021</i>	IVA 7/8	Prospektywne badanie opisowe typu pre-test/posttest	8-16 tyg.	107, w tym genotyp F/F: 52	Ocena skuteczności	4 (Niemcy)	<i>Vertex Pharmaceuticals Incorporated, German Center for Lung Research funded by the German Federal Ministry of Education and Research, German Research Foundation</i>

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja NICE	Rodzaj badania	Okres obserwacji	Liczba chorych	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
PASS	IVA 7/8	Prospektywne badanie opisowe typu pre-test/posttest	Średnia: 8,8 (SD: 3,4) mies. Mediana: 10,0 (zakres: 1-14) mies. ≥6 mies.: 74,9% ≥12 mies.: 16,2%	16127, w tym genotyp F/F: 8818 (54,7%)	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	Wieloośrodkowe (USA)	Vertex

O ile próby *Carnovale 2022* i *Graeber 2021* przeprowadzono w stosunkowo nielicznej grupie chorych o liczebnościach odpowiednio 26 i 107 osób, to w badaniu *CFPR 2020* uwzględniono 2200 uczestników, [REDACTED]. Początkowe, jak i końcowe wyniki były dostępne dla wszystkich lub większości osób. Informacje o przeływie chorych zawiera poniższa tabela.

Tabela 93. Przeływ chorych w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie F/F w wieku ≥12 lat; *Carnovale 2022*, *CFPR 2020*, *Graeber 2021*, [REDACTED].

Badanie	Skryning	Uzyskanie początkowych danych (przed rozpoczęciem leczenia)	Ukończenie badania (uzyskanie wyników po rozpoczęciu leczenia)
<i>Carnovale 2022</i>	bd.	26	26
<i>CFPR 2020</i>	3178	2200	2200
<i>Graeber 2021</i>	bd.	107, w tym genotyp F/F: 52	98, w tym genotyp F/F: 44

9.2 Charakterystyka włączonej populacji

9.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

[REDACTED]. Badania *CFPR 2020* i *Graeber 2021* uwzględniały chorych charakteryzujących się mutacjami F/F lub F/MF w wieku co najmniej 12 lat, z kolei w próbie *Carnovale 2022* mogły brać udział tylko homozygoty F508del w genie CFTR w niesprecyzowanym wieku. Szczegółowe kryteria włączenia oraz wykluczenia zawarto w poniższej tabeli.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Tabela 94. Kryteria selekcji pacjentów w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie F/F w wieku ≥ 12 lat; *Carnovale 2022*, *CFFPR 2020*, *Graeber 2021*, [REDACTED].

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Carnovale 2022</i>	<ul style="list-style-type: none"> Chorzy na mukowiscydozę Homozygoty pod względem mutacji F508del w genie CFTR Co najmniej 6 miesięcy leczenia LUM/IVA lub TEZ/IVA Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych lub interakcji lekowych lub ciężka choroba płuc zdefiniowana jako spełnienie co najmniej jednego z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> – ppFEV1 < 30% – FEV1 < 40% przy szybkim obniżaniu się lub wystąpieniu ≥ 6 zaostrzeń płucnych w ciągu ostatnich 12 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> Wentylacja mechaniczna Ciężka choroba wątroby z lub bez zaburzenia jej funkcji Przeszczepienie narządu litego lub przeszczepienie hematologiczne w wywiadzie Nadużywanie alkoholu lub substancji w ciągu ostatniego roku Ciąża Pacjenci aktywnie seksualnie zdolni do reprodukcji, którzy nie wyrażają woli stosowania odpowiedniej metody antykoncepcji
<i>CFFPR 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> Chorzy na mukowiscydozę posiadający w rejestrze CFFPR rejestrację rozpoczęcia leczenia VX-445/TEZ/IVA w okresie 21.10.2019-31.12.2019 Genotyp F/F lub F/MF; mutacja MF była zdefiniowana jako spełniająca ≥ 1 z następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> – biologiczne prawdopodobieństwo całkowitego braku wytwarzanego białka CFTR (sprecyzowano listę mutacji) – 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 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 Wiek ≥ 12 lat w dniu rozpoczęcia leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano
<i>Graeber 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> Chorzy na mukowiscydozę Genotyp F/F lub F/MF Wiek ≥ 12 lat Brak wcześniejszej ekspozycji na ELX/TEZ/IVA W przypadku populacji F/F stosowanie terapii TEZ/IVA lub brak wcześniejszej ekspozycji na modulatory CFTR 	<ul style="list-style-type: none"> Ostre zakażenie układu oddechowego Zaostrzenie płucne na początku badania Zmiany w leczeniu donosowym w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia Przebyte przeszczepienie narządu litego
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

9.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

O ile łącznie w uwzględnionych próbach wzięło udział 18460 pacjentów z mukowiscydozą, to 11096 stanowiły osoby z genotypem F/F. W dwóch badaniach (*Carnovale 2022* | [REDACTED]) liczba mężczyzn przewyższała liczbę kobiet, odwrotnie było w przypadku próby *Graeber 2021*, natomiast w *CFPR 2020* nie podano charakterystyki płci. Wiek badanych zawierał się w zakresie 26,7-31,1 lat (średnia lub mediana). Pod względem wyjściowej wartości ppFEV1 populacje były zróżnicowane: od średniej równej 29,9% w badaniu *Carnovale 2022* po 72,0% [REDACTED]. W dwóch publikacjach podano informację o występowaniu niewydolności trzustki (*Carnovale 2022*, *Graeber 2021*) – w obu przypadkach dotyczyła ona wszystkich pacjentów, natomiast cukrzycą związaną z mukowiscydozą było dotkniętych 42,3% chorych w badaniu *Carnovale 2022*.

Szczegółową charakterystykę demograficzną i kliniczną badanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 95. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna osób w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie F/F w wieku ≥ 12 lat; *Carnovale 2022, CFFPR 2020, Graeber 2021*, [REDACTED].

Badanie	N	Mężczyźni, n (%)	Wiek [lata]	Genotyp, n (%)	FEV1 [litry]	ppFEV1 [%]	ppFVC [%]	ppFEF ₇₅ [%]	BMI [kg/m ²]	Niewydolność trzustki, n (%)	CFRD, n (%)	Stosowane leki, n (%)	Stosowanie modylatorów CFTR w wywiadzie, n (%)	Stężenie jonów chlorkowych w pocie [mmol/l]	Dane mikrobiologiczne, n (%)
<i>Carnovale 2022</i>	26	14 (53,8%)*	Mediana: 31,1 (zakres: 20,8-48,3)	F/F: 26 (100%)	bd.	Średnia: 29,9 (SD: 8,4)	Średnia: 50,9 (SD: 11,6)	Średnia: 12,2 (SD: 6,7)	Średnia: 20,9 (SD: 2,2)	26 (100%)	11 (42,3%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rozszerzające oskrzela: 26 (100%) ▪ Dornaza alfa: 18 (70,6%) ▪ Hipertoniczny roztwór chlorku sodu: 15 (58,8%) ▪ Antybiotyki wziewne: 23 (88,2%) ▪ Tlen: 5 (17,6%) ▪ Azytromycyna: 13 (50,0%) 	bd.	Średnia: 77,5 (SD: 35,3)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Staphylococcus aureus: 9 (34,6%) ▪ Pseudomonas aeruginosa: 19 (73,1%) ▪ Burkholderia cepacia: 2 (7,7%)
<i>CFFPR 2020</i>	2200	bd.	Średnia: 26,7	F/F: 2200 (100%)	bd.	Średnia: 65,8	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	91,5%	bd.	bd.
<i>Graeber 2021</i>	52	23 (44%)*	Mediana: 26,9 (IQR: 21,3; 36,6)	F/F: 52 (100%)	Mediana: 1,4 (IQR: 1,4; 1,4)	Mediana: 45,0 (IQR: 45,0; 45,0)	bd.	bd.	Mediana: 20,8 (IQR: 18,4; 22,0)	52 (100%)	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ TEZ/IVA: 16 (30,8%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ TEZ/IVA: 16 (30,8%) 	bd.	bd.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	N	Mężczyźni, n (%)	Wiek [lata]	Genotyp, n (%)	FEV1 [litry]	ppFEV1 [%]	ppFVC [%]	ppFEF ₂₅₋₇₅ [%]	BMI [kg/m ²]	Niewydolność trzustki, n (%)	CFRD, n (%)	Stosowane leki, n (%)	Stosowanie modylatorów CFTR w wywiadzie, n (%)	Stężenie jonów chlorkowych w pocie [mmol/l]	Dane mikrobiologiczne, n (%)
					1,0; 2,4)	29,9; 73,8)									

* Obliczono na podstawie dostępnych danych;

1

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

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

Pacjenci biorący udział w opisywanych badaniach stosowali leczenie w postaci skojarzenia eleksakaftoru, tezakaftoru oraz iwakaftoru. W próbach *Carnovale 2022* i *Graeber 2021* podano ich dokładne dawkowanie, z kolei nie sprecyzowano go w *CFFPR 2020* [REDACTED]. Czas terapii był zróżnicowany – porównywano wyniki uzyskane przed jej rozpoczęciem do tych po 8-16 tygodniach (*Graeber 2021*), po 48 tygodniach (*Carnovale 2022*) [REDACTED], natomiast w badaniu *CFFPR 2020* zestawiono je z najbardziej aktualnymi danymi (średnia: 65,6 dni). Dane dotyczące stosowanych interwencji zawiera poniższa tabela.

Tabela 96. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie F/F w wieku ≥ 12 lat; *Carnovale 2022*, *CFFPR 2020*, *Graeber 2021*, [REDACTED].

Badanie	Oceniana interwencja
<i>Carnovale 2022</i>	Ocenianą interwencję stanowiła terapia trójlekowa, w ramach której rano doustnie podawano 200 mg eleksakaftoru, 100 mg tezakaftoru oraz 150 mg iwakaftoru, natomiast wieczorem 150 mg iwakaftoru; przez cały czas trwania badania pacjenci mogli stosować wcześniejsze leczenie. Leczenie trwało 48 tygodni.
<i>CFFPR 2020</i>	VX-445/TEZ/IVA (nie sprecyzowano dawkowania) Porównywano wyniki uzyskane co najmniej 90 dni przed rozpoczęciem terapii do najbardziej aktualnych wyników po leczeniu (średnia: 65,6 dni).
<i>Graeber 2021</i>	ELX (200 mg raz dziennie)/TEZ (100 mg raz dziennie)/IVA (150 mg co 12 godzin) W przypadku początkowego stosowania TEZ/IVA dawkowanie wynosiło odpowiednio 100 mg raz dziennie oraz 150 mg co 12 godzin. Oceniano wyniki uzyskiwane przez pacjentów po 8-16 tygodniach terapii w porównaniu do wyników początkowych (przed rozpoczęciem leczenia).
[REDACTED]	[REDACTED]

9.4 Skuteczność kliniczna

W ramach poniższej oceny skuteczności stosowania ELX/TEZ/IVA w analizowanych badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej, jeśli badacze zaprezentowali informacje dla różnych okresów obserwacji w jednej próbie, opisywano najdłuższy dostępny w danym badaniu. Gdy w publikacji (w treści, w tabelach lub liczbowo na wykresie) podano także dane z wcześniejszych punktów czasowych, w niniejszym rozdziale przedstawiono je tylko w celach poglądowych.

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

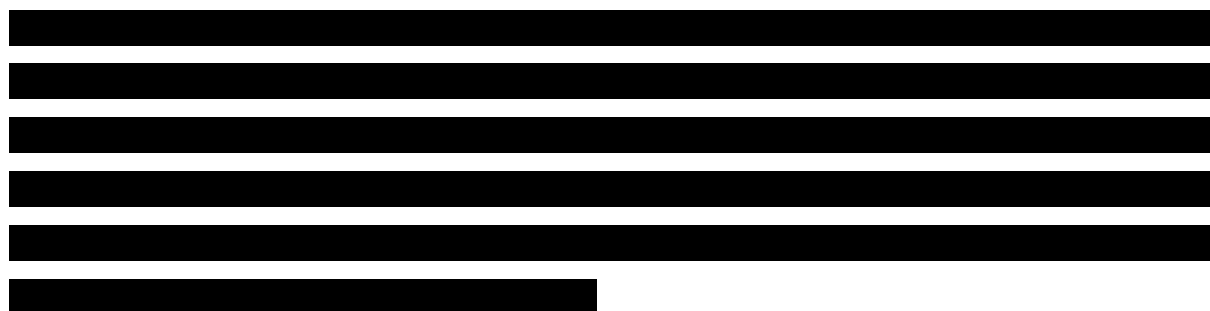
w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

9.4.1 Parametry funkcji płuc

W każdej analizowanej próbie uwzględniono wyniki dotyczące parametrów funkcji płuc, które obejmowały wartość FEV1 (wyrażoną w litrach lub jako odsetek wartości należnej) lub ppFVC.

W badaniu *Carnovale 2022* istotną poprawę w tym zakresie zaobserwowano już po 4 tygodniach leczenia, a zmiany utrzymywały się w dalszym okresie. Ostatecznie wartość ppFEV1 po 48 tygodniach obserwacji wzrosła z średniego wyjściowego poziomu 29,9% (SD: 8,4%) o średnio 14,48 (95% CI: 10,64; 18,32) p.p., $p < 0,0001$. Podobne wyniki stwierdzono w przypadku ppFVC – wzrost o średnio 18,50 (95% CI: 13,64; 23,35) p.p. z początkowej średniej wartości 50,9% (SD: 11,6), $p < 0,0001$. U każdego z uczestników stwierdzono poprawę wartości ppFEV1: u 17 osób (65,4%) zmiana przekraczała wartość 10 p.p., natomiast u kolejnych 6 pacjentów (23,1%) wynosiła > 20 p.p.

U pacjentów biorących udział w próbie *CFPR 2020* po około 2-miesięcznym okresie obserwacji stwierdzono średnią poprawę ppFEV1 o 9,0 (95% CI: 8,6; 9,4) z wyjściowej średniej wartości 65,8 p.p.



Podobnie w próbie *Graeber 2021* po 8-16 tygodniach obserwacji zarówno u pacjentów niestosujących wyjściowo modulatorów CFTR cechujących się lepszymi wyjściowymi wskaźnikami funkcji płuc, jak i u osób stosujących wyjściowo leczenie TEZ/IVA stwierdzono istotną poprawę wartości FEV1 i ppFEV1, zmiana odpowiednio o medianę 10,5 (IQR: 5,0; 15,3), $p < 0,001$ i 8,4 (IQR: 2,7; 15,7), $p < 0,001$.

Tabela 97. Zmiany parametrów funkcji płuc; badania rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie F/F w wieku ≥ 12 lat; *Carnovale 2022*, *CFPR 2020*, *Graeber 2021*, [redacted].

Badanie	Okres obserwacji w trakcie leczenia	Wartość początkowa	Wartość końcowa	Zmiana	Ocena istotności
FEV1 [litry]					
<i>Graeber 2021</i> Pacjenci stosujący wyjściowo TEZ/IVA N = 33	8-16 tyg.	Mediana: 1,2 (IQR: 1,0; 2,1)	Mediana: 1,7 (IQR: 1,1; 2,2)	Mediana: 0,3 (IQR: 0,1; 0,5)	$p < 0,001$

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Okres obserwacji w trakcie leczenia	Wartość początkowa	Wartość końcowa	Zmiana	Ocena istotności
<i>Graeber 2021</i>					
Pacjenci wyjściowo niestosujący modulatorów CFTR (N = 11)	8-16 tyg.	Mediana: 2,6 (IQR: 1,8; 3,0)	Mediana: 2,8 (IQR: 2,5; 3,3)	Mediana: 0,4 (IQR: 0,1; 0,6)	p < 0,001
ppFEV1 [p.p.]					
<i>Carnovale 2022</i>	4 tyg.	Średnia: 29,9 (SD: 8,4)	Średnia: 41,9 (SD: 11,5)	Średnia: 12,06 (95% CI: 8,54; 15,57)	p < 0,0001
	12 tyg.	Średnia: 29,9 (SD: 8,4)	bd.	Średnia: 13,22 (95% CI: 9,47; 16,98)	p < 0,0001
	24 tyg.	Średnia: 29,9 (SD: 8,4)	bd.	Średnia: 15,32 (95% CI: 11,3; 19,34)	p < 0,0001
	48 tyg.	Średnia: 29,9 (SD: 8,4)	bd.	Średnia: 14,48 (95% CI: 10,64; 18,32)	p < 0,0001
<i>CFPPR 2020</i>	Średnia: 65,4 dni	Średnia: 65,8	bd.	Średnia: 9,0 (95% CI: 8,6; 9,4), SD: 10,2	bd.
<i>Graeber 2021</i>					
Pacjenci stosujący początkowo TEZ/IVA (N = 33 ¹)	8-16 tyg.	Mediana: 38,1 (IQR: 29,1; 56,5)	Mediana: 49,9 (IQR: 36,3; 65,9)	Mediana: 8,4 (IQR: 2,7; 15,7)	p < 0,001
<i>Graeber 2021</i>					
Pacjenci wyjściowo niestosujący modulatorów CFTR (N = 11)	8-16 tyg.	Mediana: 80,1 (IQR: 53,0; 95,0)	Mediana: 88,3 (IQR: 69,7; 103,0)	Mediana: 10,5 (IQR: 5,0; 15,3)	p < 0,001
ppFVC [p.p.]					
<i>Carnovale 2022</i>	4 tyg.	Średnia: 50,9 (SD: 11,6)	bd.	Średnia: 13,08 (95% CI: 8,54; 17,62)	p < 0,0001
	12 tyg.	Średnia: 50,9 (SD: 11,6)	bd.	Średnia: 14,59 (95% CI: 9,69; 19,49)	p < 0,0001
	24 tyg.	Średnia: 50,9 (SD: 11,6)	bd.	Średnia: 18,89 (95% CI: 14,20; 23,59)	p < 0,0001

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Okres obserwacji w trakcie leczenia	Wartość początkowa	Wartość końcowa	Zmiana	Ocena istotności
	48 tyg.	Średnia: 50,9 (SD: 11,6)	bd.	Średnia: 18,50 (95% CI: 13,64; 23,35)	p < 0,0001

1 Rozpoczęcie stosowania leczenia TEZ/IVA przed włączeniem terapii ELX/TEZ/IVA wiązało się ze zwiększeniem wartości ppFEV1 o 1,8 p.p. (IQR: -0,5; 8,1), p < 0,05.

9.4.2 Wskaźnik masy ciała

W badaniu *Carnovale 2022* stosowanie terapii ELX/TEZ/IVA wiązało się z istotnym zwiększeniem wartości wskaźnika masy ciała. Z wyjściowego średniego BMI równego 20,9 (SD: 2,16) kg/m² jego wartość zmieniła się o średnio 2,08 (95% CI: 1,63; 2,52) kg/m² po 48 tygodniach leczenia do 23,0 (SD: 2,2), p < 0,0001. Początkowo 5 pacjentów (19,2%) charakteryzowało się za niską masą ciała (BMI < 18,5 kg/m²), natomiast wartość wskaźnika u pozostałych osób zawierała się w prawidłowym zakresie (18,5-24,9 kg/m²). Po 24 tygodniach leczenia wszyscy chorzy z niedowagą zwiększyli swoje BMI do odpowiedniej wartości, a wartość u 3 innych uczestników przekroczyła górny zakres normy, tj. 24,9 kg/m².

Zarówno u chorych niestosujących wyjściowo modulatorów CFTR, jak i u osób poddanych terapii skojarzeniem TEZ/IVA po 8-16 tygodniach leczenia w ramach badania *Graeber 2021* zaobserwowano zwiększenie wartości BMI, odpowiednio o medianę 0,3 (IQR: 0,0; 1,3), p < 0,01 oraz 1,2 (IQR: 0,5; 1,5), p < 0,001.



Badanie *CFFPR 2020* nie przedstawiało danych dotyczących BMI.

Tabela 98. Zmiany wskaźnika masy ciała; badania rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie F/F w wieku ≥12 lat; *Carnovale 2022*, *Graeber 2021*, [redacted].

Badanie	Okres obserwacji w trakcie leczenia	Wartość początkowa	Wartość końcowa	Bezwzględna zmiana	Ocena istotności
BMI [kg/m ²]					
<i>Carnovale 2022</i>	4 tyg.	Średnia: 20,9 (SD: 2,16)	Średnia: 21,1 (SD: 3,1)	Średnia: 0,66 (95% CI: 0,37; 0,95)	p < 0,0001
	12 tyg.	Średnia: 20,9 (SD: 2,16)	Średnia: 22,4 (SD: 2,2)	Średnia: 1,57 (95% CI: 1,19; 1,94)	p < 0,0001

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Okres obserwacji w trakcie leczenia	Wartość początkowa	Wartość końcowa	Bezwzględna zmiana	Ocena istotności
	24 tyg.	Średnia: 20,9 (SD: 2,16)	Średnia: 23,1 (SD: 2,3)	Średnia: 2,02 (95% CI: 1,56; 2,48)	p < 0,0001
	48 tyg.	Średnia: 20,9 (SD: 2,16)	Średnia: 23,0 (SD: 2,2)	Średnia: 2,08 (95% CI: 1,63; 2,52)	p < 0,0001
<i>Graeber 2021</i> Pacjenci stosujący początkowo TEZ/IVA (N = 33) ²	8-16 tyg.	Mediana: 20,9 (IQR: 19,0; 22,4)	Mediana: 21,9 (IQR: 20,3; 23,2)	Mediana: 1,2 (IQR: 0,5; 1,5)	p < 0,001
<i>Graeber 2021</i> Pacjenci wyjściowo niestosujący modulatorów CFTR (N = 11)	8-16 tyg.	Mediana: 19,5 (IQR: 17,0; 22,0)	Mediana: 20,6 (IQR: 18,3; 22,1)	Mediana: 0,3 (IQR: 0,0; 1,3)	p < 0,01
N = 14080 ¹					

1 [Redacted]

2 Rozpoczęcie stosowania leczenia TEZ/IVA przed włączeniem terapii ELX/TEZ/IVA nie wiązało się ze zwiększeniem wartości BMI.

9.4.3 Stężenie jonów chlorkowych w pocie

W trakcie leczenia w ramach badania *Carnovale 2022* zmniejszeniu uległo stężenie jonów chlorkowych w pocie. Wyjściowo wynosiło średnio 77,5 (SD: 35,3) mmol/l. Już po 4 tygodniach leczenia średnie stężenie osiągnęło o ponad połowę mniejszą wartość, tj. 35,9 (SD: 20,1) mmol/l, a różnica ta była istotna statystycznie ($p < 0,0001$). W kolejnych tygodniach parametr ten utrzymał się na podobnym poziomie, by ostatecznie po 48 tygodniach obserwacji wynieść średnio 29,2 (SD: 19,5) mmol/l, $p < 0,0001$.

Wyniki badania *Graeber 2021* również wskazywały na istotne zmniejszenie stężenia jonów chlorkowych w pocie. Początkowo mediana u pacjentów niestosujących wyjściowo niestosujących modulatorów CFTR była równa 96,5 (IQR: 88,3; 106,5) mmol/l. Po okresie obserwacji uległa ona zmniejszeniu o 50,5 (IQR: 36,3; 60,3), $p < 0,0001$ i 61,0 (IQR: 41,0; 74,0), $p < 0,0001$ odpowiednio u chorych, którzy przed włączeniem leczenia ELX/TEZ/IVA stosowali jeszcze TEZ/IVA i u osób, które były leczone wyłącznie terapią trójlekową.

Tabela 99. Zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie; badania rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie F/F w wieku ≥ 12 lat; *Carnovale 2022*, *Graeber 2021*.

Badanie	Okres obserwacji w trakcie leczenia	Wartość początkowa	Wartość końcowa	Bezwzględna zmiana	Ocena istotności
Stężenie jonów chlorkowych w pocie [mmol/l]					
<i>Carnovale 2022</i>	4 tyg.	Średnia: 77,5 (SD: 35,3)	Średnia: 35,9 (SD: 20,1)	bd.	p < 0,0001
	12 tyg.	Średnia: 77,5 (SD: 35,3)	Średnia: 35,4 (SD: 16,8)	bd.	p < 0,0001
	24 tyg.	Średnia: 77,5 (SD: 35,3)	Średnia: 29,0 (SD: 11,0)	bd.	p < 0,0001
	48 tyg.	Średnia: 77,5 (SD: 35,3)	Średnia: 29,2 (SD: 19,5)	bd.	p < 0,0001
<i>Graeber 2021</i> Pacjenci wyjściowo niestosujący modulatorów CFTR, najpierw leczeni TEZ/IVA, a następnie ELX/TEZ/IVA ¹	8-16 tyg.	Mediana: 96,5 (IQR: 88,3; 106,5) ²	bd.	Mediana: -50,5 (IQR: -60,3; -36,3)	p < 0,0001
<i>Graeber 2021</i> Pacjenci wyjściowo niestosujący modulatorów CFTR, leczeni wyłącznie ELX/TEZ/IVA	8-16 tyg.	Mediana: 96,5 (IQR: 88,3; 106,5) ²	bd.	Mediana: -61,0 (IQR: -74,0; -41,0)	p < 0,0001

1 Chorzy wyjściowo niestosujący modulatorów CFTR, którzy do momentu pierwszej wizyty w ramach badania *Graeber 2021* rozpoczęli stosowanie TEZ/IVA (nie podano liczebności);

2 Wartość dla pacjentów niestosujących modulatorów CFTR ogółem (nie podano liczebności) w badaniu *Graeber 2021*.

9.4.4 Antybiotykoterapia i zaostrzenia płucne

W badaniu *Carnovale 2022* w ciągu 48 tygodni przed rozpoczęciem terapii u 26 uczestników badania wystąpiło łącznie 105 zaostrzeń płucnych, spośród których 42 wymagało dożylniej antybiotykoterapii. W okresie 48 tygodni leczenia ELX/TEZ/IVA stwierdzono 97% redukcję występowania zaostrzeń płucnych, tylko jeden pacjent wymagał podaży jednego cyklu antybiotyku i.v. U 23 osób (84,6%) nie zaobserwowano żadnego zaostrzenia płucnego.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

[Redacted text block]

W próbach *CFPR 2020* i *Graeber 2021* nie uwzględniono punktów końcowych dotyczących antybiotykoterapii czy występowania zaostrzeń płucnych.

9.4.5 Hospitalizacje

[Redacted text block]

9.4.6 Domena oddechowa CFQ-R

Jedynie w badaniu *Carnovale 2022* przedstawiono wyniki oceny jakości życia przy użyciu domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R. Wyjściowa mediana wynosiła 55,5 (zakres: 27,8-88,9), natomiast po 48

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

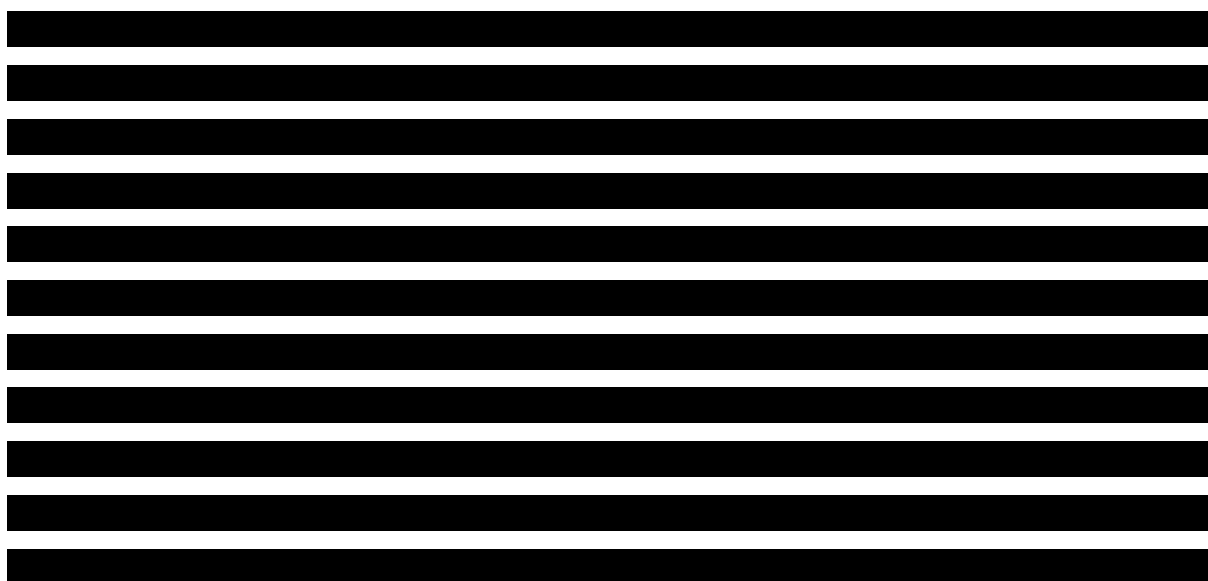
w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

tygodniach terapii zaobserwowano wzrost o średnio 32,6 (95% CI: 24,6; 40,1) punktów do wartości 94,4 (zakres: 77,8-100), $p < 0,00001$.

Tabela 100. Zmiany oceny domeny oddechowej CFQ-R; badania rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie F/F w wieku ≥ 12 lat; *Carnovale 2022*.

Badanie	Okres obserwacji w trakcie leczenia	Wartość początkowa	Wartość końcowa	Bezwzględna zmiana	Ocena istotności
 Domena oddechowa CFQ-R [pkt.]					
<i>Carnovale 2022</i>	4 tyg.	Mediana: 55,5 (zakres: 27,8-88,9)	Mediana: 88,9 (zakres: 66,7-100)	Średnia: 28,4 (95% CI: 19,9; 36,9)	$p < 0,00001$
	24 tyg.	Mediana: 55,5 (zakres: 27,8-88,9)	Mediana: 94,4 (zakres: 61,1-100)	Średnia: 29,1 (95% CI: 20,19; 38,1)	bd.
	48 tyg.	Mediana: 55,5 (zakres: 27,8-88,9)	Mediana: 94,4 (zakres: 77,8-100)	Średnia: 32,6 (95% CI: 24,6; 40,1)	$p < 0,00001$

9.4.7 Śmiertelność i przeszczepienie narządów

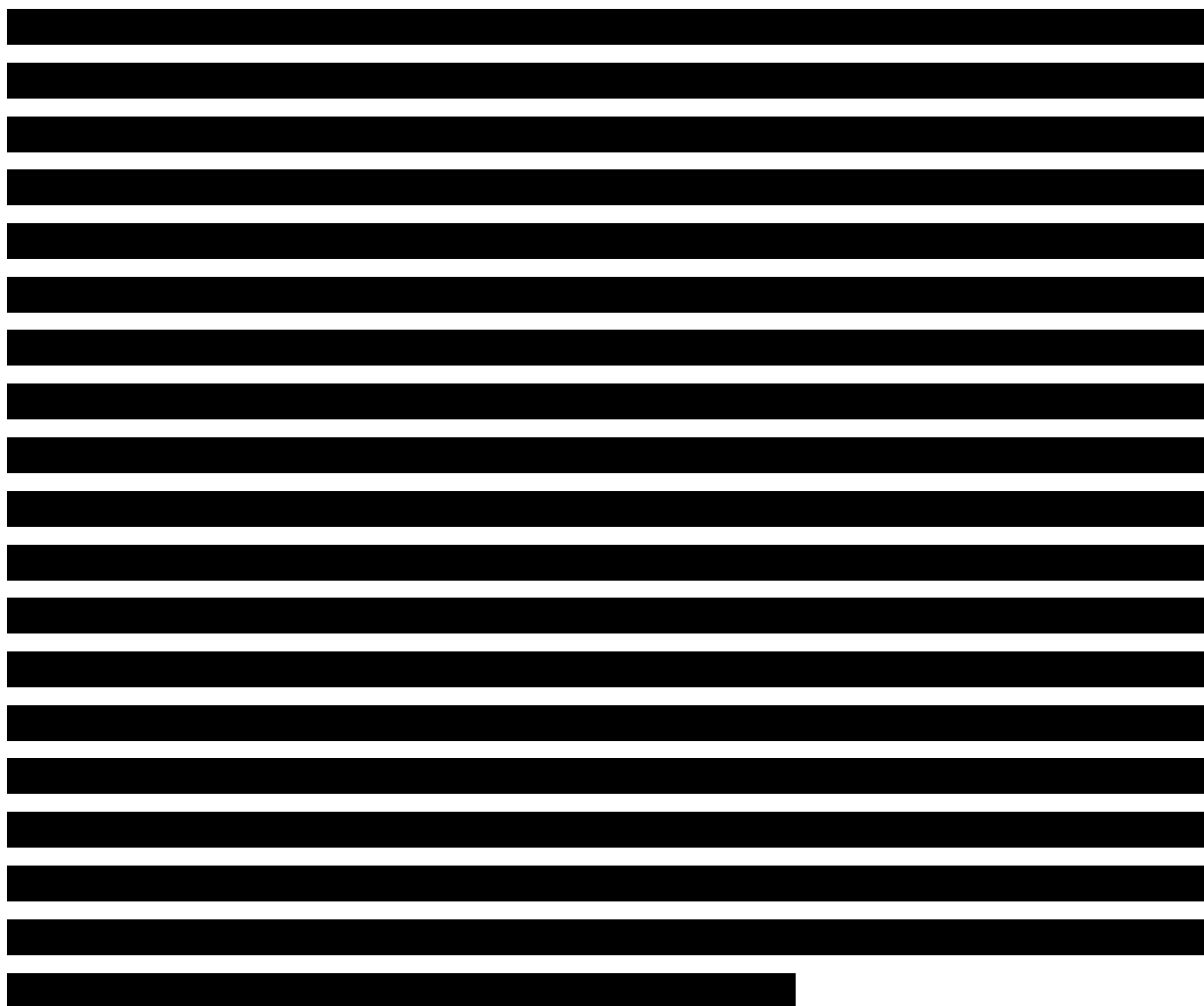


9.5 Bezpieczeństwo

W próbie *Carnovale 2022* nie stwierdzono przypadków przerwania leczenia ani rezygnacji z kontynuowania terapii przez pacjentów. Nie wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z preparatem ELX/TEZ/IVA, np. wysypka skórna, ból jąder, nadciśnienie tętnicze, ból głowy, lęk czy depresja. Nie zaobserwowano nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (biochemicznych, hematologicznych, układu krzepnięcia, funkcji wątroby, moczu). W okresie obserwacji nie wystąpił żaden zgon.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR



Wyniki badań *CFPR 2020* oraz *Graeber 2021* nie obejmowały punktów końcowych bezpieczeństwa.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

10 Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs Placebo +SoC; populacja heterozygot F/MF w wieku ≥12 lat – porównanie bezpośrednie

10.1 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): *AURORA F/MF* (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 były przedmiotem niniejszej analizy, więc nie została zaprezentowana w raporcie.

W badaniu *AURORA F/MF* 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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

odpowiedniej mutacji (klasa mutacji); (2) dowody na istotność kliniczną (*clinical severity*) na podstawie danych 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 tezakaftoru i/lub iwakaftoru (mutacje bez odpowiedzi [*nonresponsive*]).

Badanie *AURORA F/MF* 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 *AURORA F/MF*, 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 *AURORA F/MF* 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 101. Charakterystyka metodyki badań *AURORA F/MF* i *Keating 2018*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; populacja F/MF w wieku ≥12 lat.

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
<i>AURORA F/MF</i> [NCT03525444, VX17-445-102] (<i>Middleton</i>)	<i>superiority</i>	IIA 5/5 (R: 2, B: 2, W: 1)	4 tyg. skryningu, 24 tyg. leczenia oraz 4 tyg. obserwacji	tak	Populacja oceny skuteczności: 200 vs 203	analiza skuteczności: populacja mITT*	wieloośrodkowe (115 ośrodków w 13 krajach)	<i>Vertex Pharmaceuticals</i>

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del 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
2019, Fajac 2020)			w ramach oceny bezpieczeństwa)		Populacja oceny bezpieczeństwa: 202 vs 201 [^]	analiza bezpieczeństwa: mITT*		
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 *AURORA F/MF* 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 *AURORA F/MF* 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 *AURORA F/MF* 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,

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

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.

W próbie *AURORA F/MF* 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 102. Przepływ pacjentów w badaniach *AURORA F/MF* i *Keating 2018*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.

Badanie	Opis przepływu chorych
<i>AURORA F/MF</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 utrzymywanych 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 2022). Wyniki tej oceny podsumowano skrótowo w tabeli poniżej - pełna ocena została przedstawiona w załączniku do niniejszej analizy.

Tabela 103. Podsumowanie oceny RoB2 w badaniach *AURORA F/MF* i *Keating 2018*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.

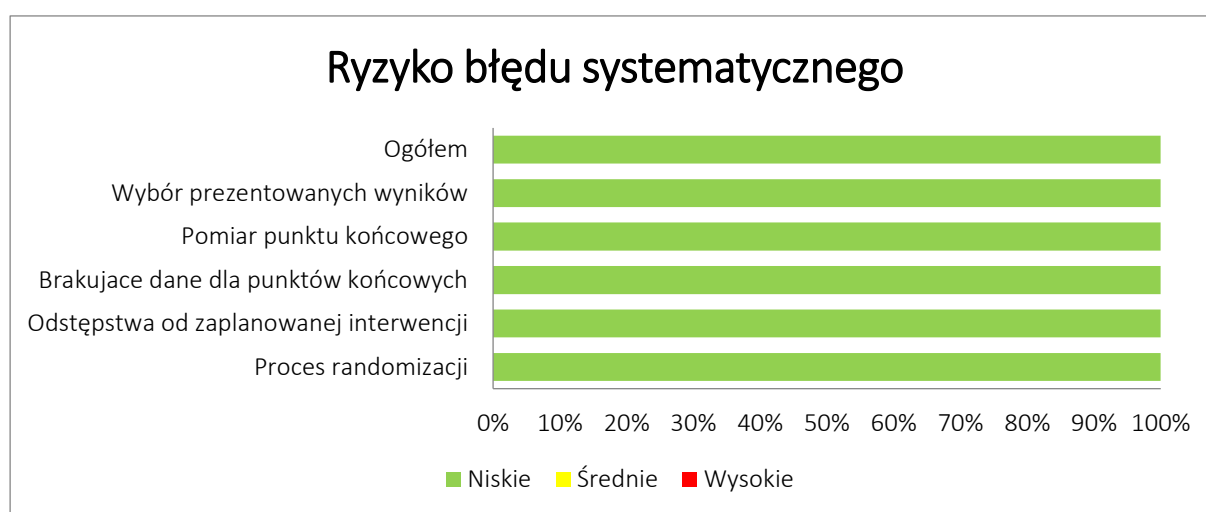
Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
<i>AURORA F/MF</i>						
Ocena CFQ-R – domena oddechowa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zmiana należnej wartości FEV1 (ppFEV1)	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 *AURORA F/MF* w procesie randomizacji wykorzystano bloki permutacyjne oraz stratyfikację ze względu na wartość ppFEV1 w momencie skryningu ($< 70\%$ i $\geq 70\%$), 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 $\geq 70\%$). 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 *AURORA F/MF* terapię otrzymało 99,5% chorych w obu wyróżnionych grupach, a w badaniu *Keating 2018* wszyscy chorzy. Odpowiednio większość pacjentów w próbie *AURORA F/MF* 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 56. Podsumowanie oceny RoB2 w badaniach *AURORA F/MF* i *Keating 2018*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.



10.2 Charakterystyka włączonej populacji

10.2.1 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 *AURORA F/MF* 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 *AURORA F/MF*, 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 narządów 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 *AURORA F/MF* 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 *AURORA F/MF* 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 104. Kryteria selekcji pacjentów w badaniach *AURORA F/MF* i *Keating 2018*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.

Kategoria	<i>AURORA F/MF</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 delekcji 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 narządów lub przeszczep hematologiczny Nadużywanie alkoholu lub używanie narkotyków w ciągu roku poprzedzającego badanie, w tym stosowanie kanabinoidów, kokainy oraz opiatów 	<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 narządów 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 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*

Kategoria	AURORA F/MF	Keating 2018
	<ul style="list-style-type: none"> o Obecność choroby nowotworowej, z wyjątkiem raka kolczystokomórkowego skóry, raka 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"> • 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 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"> • Cięża lub karmienie piersią

10.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej zebrano dane dotyczące wyjściowej charakterystyki chorych uczestniczących w badaniach *AURORA F/MF* i *Keating 2018*. W obu próbach podkreślono, że charakterystyki demograficznie i kliniczne pacjentów były dobrze zbalansowane między analizowanymi grupami.

Tabela 105. Charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów z badań *AURORA F/MF* i *Keating 2018*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.

Kryterium	<i>AURORA F/MF</i>		<i>Keating 2018</i> (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%)		
≥18 lat	144 (72,0%)	143 (70,4%)	bd.	bd.
Region geograficzny				
Północna Ameryka	118 (59,0%)	120 (59,1%)		
Europa lub Australia	82 (41,0%)	83 (40,9%)	bd.	bd.
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%)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Kryterium	AURORA F/MF		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)
70% do ≤90%	66 (33,0%)	62 (30,5%)	5 (23,8%)	3 (25,0%)
> 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®
(eleksakftor/tezakftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del 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 *AURORA F/MF* 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 *AURORA F/MF* 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 *AURORA F/MF* 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 płynie, które wynosiło odpowiednio około 102-103 mmol/l i 103-104 mmol/l. Zarówno w badaniu *AURORA F/MF*, jak i w próbie *Keating 2018* największy odsetek pacjentów miał wyjściowe ppFEV1 w zakresie od 40% do < 70%, odpowiednio 58,1% i 54,5%. Pacjentów z próby *AURORA F/MF* 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 *AURORA F/MF*, odpowiednio 87,9% vs 72,5%. Biorąc pod uwagę wcześniej stosowane leki, pacjenci z badania *AURORA F/MF* 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%).

10.2.3 Zgodność populacji badań 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 *AURORA F/MF* i *Keating 2018* (populacja F/MF).

Pod względem kryteriów włączenia, zarówno w programie, jak i w analizowanych badaniach uwzględniani są chorzy z mukowiscydozą, którzy w przynajmniej jednym allelu genu CFTR mieli mutację F508del (genotyp F/x – delecja w przynajmniej jednym allelu genu). W badaniu *AURORA F/MF* kryterium

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

włączenia stanowił wiek wynoszący ≥ 12 lat, natomiast w próbie *Keating 2018* z kolei uwzględniono tylko dorosłych chorych – stanowiło to pewne zawężenie w stosunku do zapisów programu lekowego, w którym uwzględniani będą chorzy w wieku przynajmniej 6 lat, należy jednak mieć na uwadze fakt, że w ramach niniejszego raportu przedstawiono również porównawczą analizę ocenianego leczenia również w populacji 6-11, więc całościowo dostępne dowody naukowe pokrywają populację o genotypie F/MF w wieku przynajmniej 6 lat. Należy też podkreślić, że odnaleziono również badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, które również przedstawiają wyniki oceny w takiej populacji. W żadnym z badań nie odnaleziono informacji na temat kryteriów związanych z wcześniejszą opieką ośrodka czy też opinią lekarską, jednak wskazanie w nich, że choroba musiała być ustabilizowana może nawiązywać do tych wymogów programu. Z kolei w próbach RCT dodatkowo wymagano ppFEV1 $\geq 40\%$ do $\leq 90\%$ – takiego kryterium nie zastosowano w programie.

Kryteria wykluczenia były częściowo zgodne między proponowanym programem, a analizowanymi próbami. We wszystkich trzech (programie i badaniach) wykluczani są chorzy z przeszczepem narządów, pacjentki w ciąży i karmiące piersią, pacjenci z niewydolnością wątroby (w badaniach określoną jako klinicznie istotna marskość wątroby), a także chorzy z nieprawidłową wartością ALT i AST (z tym, że w programie określono ją jako wartość $> 5 \times \text{GGN}$, a w badaniach $\geq 3 \times \text{GGN}$). W badaniach nie odnaleziono informacji o pozostałych kryteriach, które zdefiniowano w programie lekowym i które wymieniono szczegółowo poniżej.

Tabela 106. Zestawienie kryteriów włączenia pacjentów do proponowanego programu lekowego z głównymi kryteriami selekcji do badań *AURORA F/MF* i *Keating 2018*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.

Kategoria	Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria w badaniu <i>AURORA F/MF</i>	Kryteria w badaniu <i>Keating 2018</i>	Komentarz
Kryteria włączenia				
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ potwierdzone rozpoznanie mukowiscydozy ▪ co najmniej jedna mutacja F508del genu <i>CFTR</i> 	<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)[^] 	<p style="text-align: center;">KRYTERIA ZGODNE</p> <p>Zarówno w programie, jak i w analizowanych badaniach włączani są chorzy z mukowiscydozą, którzy mieli co najmniej jedną mutację F508del genu <i>CFTR</i></p>
Inne ^{^^}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek co najmniej 6 lat 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 12 lat ▪ ustabilizowana mukowiscydoza w ocenie lekarza ▪ ppFEV1 $\geq 40\%$ do $\leq 90\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 18 lat ▪ ustabilizowana mukowiscydoza ▪ ppFEV1 $\geq 40\%$ do $\leq 90\%$ 	<p style="text-align: center;">KRYTERIA CZĘŚCIOWO ZGODNE</p> <p>W badaniu <i>AURORA F/MF</i> kryterium stanowił wiek wynoszący ≥ 12 lat, w próbie <i>Keating 2018</i> z kolei uwzględniono tylko dorosłych chorych. W żadnym z badań nie odnaleziono informacji na temat kryteriów związanych z wcześniejszą opieką ośrodka czy też opinią lekarską, jednak wskazanie w nich, że choroba musiała być ustabilizowana może nawiązywać do tych założeń programu. Z kolei w próbach RCT dodatkowo wymagano ppFEV1 $\geq 40\%$ do $\leq 90\%$ – takiego kryterium nie zastosowano w programie.</p>

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*

Kategoria	Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria w badaniu <i>AURORA F/MF</i>	Kryteria w badaniu <i>Keating 2018</i>	Komentarz
Kryteria wykluczenia				
Ogółem	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nadwrażliwość na iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor lub jakąkolwiek substancję pomocniczą zawartą w leku ▪ stan po przeszczepieniu narządu ▪ ciąża, planowanie ciąży oraz karmienie piersią po rozważeniu korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki ▪ w przypadku aktywności AIAT lub AspAT >5 × GGN [górną granicę normy] bądź z aktywnością AIAT lub AspAT >3 × GGN przy stężeniu bilirubiny >2 × GGN ▪ ciężka niewydolność wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) ▪ dziedziczna nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy (typu Lapp) lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy ▪ konieczność stosowania silnych induktorów izoenzymu CYP3A takich jak: ryfampicyna, ryfabutyna, fenobarbital, karbamazepina, fenytoina i ziele dziurawca ▪ brak zgody na monitorowanie efektów klinicznych leczenia na podstawie danych zebranych przez świadczeniodawcę lub płatnika w systemach informatycznych 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przeszczep narządów lub przeszczep hematologiczny ▪ ciąża lub karmienie piersią ▪ aktywność ALT, AST, GGTP oraz ALP $\geq 3 \times$ GGN ▪ klinicznie istotna marskość wątroby z lub bez nadciśnienia wrotnego 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przeszczep narządów lub przeszczep hematologiczny w wywiadzie ▪ ciąża lub karmienie piersią ▪ aktywność ALT, AST, GGTP $\geq 3 \times$ GGN ▪ klinicznie istotna marskość wątroby w wywiadzie 	<p style="text-align: center;">KRYTERIA CZĘŚCIOWO ZGODNE</p> <p>Zarówno w programie, jak i w analizowanych próbach wykluczani są chorzy z przeszczepem narządów, pacjentki w ciąży i karmiące piersią, pacjenci z niewydolnością wątroby (w badaniach określoną jako klinicznie istotna marskość wątroby), a także chorzy z nieprawidłową wartością ALT i AST (z tym, że w programie określono ją jako wartość > 5 × GGN, a w badaniach $\geq 3 \times$ GGN). W badaniach nie odnaleziono informacji o pozostałych kryteriach, które zdefiniowano w programie lekowym.</p>

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

^{^^} ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni terapią skojarzoną iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor z iwakaftorem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

10.3 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 *AURORA F/MF* 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 mogła mieć jedynie znaczenie praktyczne. W próbie *AURORA F/MF* 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 *AURORA F/MF*, chyba że uzyskali zgodę badaczy na rozpoczęcie takiej terapii. Stosowano następujące wytyczne odnośnie do ustabilizowanych schematów wcześniej otrzymanych 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 *AURORA F/MF*) 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 107. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach *AURORA F/MF* i *Keating 2018*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.

Badanie	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	PBO+SoC
<i>AURORA F/MF</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 iwakaftorem 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.

10.4 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 *AURORA F/MF* i *Keating 2018* – zaprezentowano w niej także określenie ich istotności dla procesu decyzyjnego wg systemu GRADE.

Tabela 108. Zestawienie punktów końcowych oceny skuteczności klinicznej w ramach porównania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.

Punkt końcowy	Definicja	Minimalna różnica istotna klinicznie wyniku danego punktu końcowego (MCID)	Kategoria wg wytycznych i uzasadnienie (APD Kaftrio 2022)
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

Punkt końcowy	Definicja	Minimalna różnica istotna klinicznie wyniku danego punktu końcowego (MCID)	Kategoria wg wytycznych i uzasadnienie (APD Kaftrio 2022)
Częstość występowania zaostrzeń płucnych (ogółem, prowadzących do hospitalizacji i leczonych antybiotykami)	Częstość zaostrzeń płucnych (ogółem, prowadzących do hospitalizacji i leczonych antybiotykami) w postaci liczby zdarzeń oraz rocznej częstości; w próbie <i>AURORA F/MF</i> 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 (<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	Towarzystwa Mukowiscydozy i stowarzyszenia chorych <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: <u>Punkt końcowy istotny klinicznie</u>, 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 łąknienia) • bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia (profilaktyka i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej)
Częstość występowania infekcyjnych zaostrzeń płucnych ogółem	Częstość występowania infekcyjnych zaostrzeń 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 zaostrzeń płucnych	Częstość występowania infekcyjnych zaostrzeń płucnych kwalifikowanych jako ciężkie (ang. <i>serious</i>)	Nie dotyczy	

Punkt końcowy	Definicja	Minimalna różnica istotna klinicznie wyniku danego punktu końcowego (MCID)	Kategoria wg wytycznych i uzasadnienie (APD Kaftrio 2022)
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 ≥0,3 kg/m ² (AWA <i>Orkambi</i> 2019)	<p>AOTMiT: Punkty końcowe o wiarygodnie wykazanym związku z punktem końcowym istotnym klinicznie (śmiertelnością) w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego</p> <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</p>

Punkt końcowy	Definicja	Minimalna różnica istotna klinicznie wyniku danego punktu końcowego (MCID)	Kategoria wg wytycznych i uzasadnienie (APD Kaftrio 2022)
			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);		
**	zaostření płucne stanowiły istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności w 8 na 10 badaniach włączonych do przeglądu walidacyjnego, które oceniały ten parametr (APD Kaftrio 2022);		
†	zgodnie z wynikami przeglądu opublikowanego systematycznego Habib 2015 (APD Kaftrio 2022);		
††	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 2022);		
^	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 2022);		
^^	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 2022).		

W sytuacji, gdzie było to możliwe przeprowadzono metaanalizy wyników obu uwzględnionych badań. Ponieważ dla próby *AURORA F/MF* 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 *AURORA F/MF* i po 29 dniach w próbie *Keating 2018* oraz po 24 tyg. z próby *AURORA F/MF* i po 29 dniach z próby *Keating 2018*. Wyniki obu wykonanych metaanaliz, które przedstawiono poniżej, wskazują na podobne wnioskowanie, bez względu na to, który okres obserwacji z badania *AURORA F/MF* 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 *AURORA F/MF*), a także przez kolejne 24 tyg. terapii prowadzonej w ramach fazy wydłużonej (publikacja *Griese 2021*) – 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.

10.4.1 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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

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 2022).

Tabela 109. Analiza bezwzględnej zmiany w jakości życia CFQ-R w obrębie domeny oddechowej w danym okresie obserwacji; badania *AURORA F/MF* oraz *Keating 2018*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+ SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.

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>AURORA F/MF</i>	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[@]
(N = 200 vs N = 203)	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>	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%
(N = 21 vs N = 12)**						

[^] 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 *AURORA F/MF* 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.

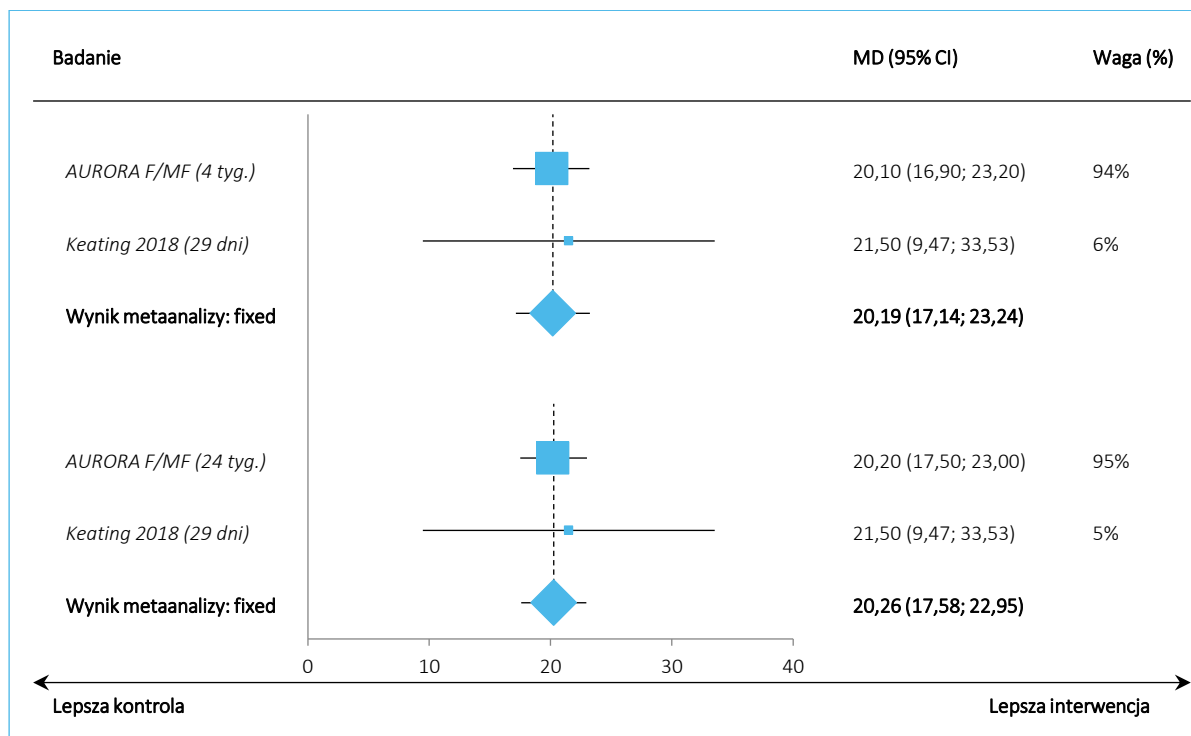
Przeprowadzona metaanaliza danych z badań *AURORA F/MF* i *Keating 2018*, zarówno dla okresu 4 tyg., jak i 24 tyg. z pierwszej próby wykazała, że bezwzględna zmiana wartości wyników oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R dla porównania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC wynosi 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.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

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 57. Ocena jakości życia CFQ-R – domena oddechowa; badania *AURORA F/MF* oraz *Keating 2018*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+ SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.



10.4.2 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 *AURORA F/MF*. Pozyskane dane zebrano w kolejnej tabeli – w prawie wszystkich analizowanych domenach obserwowano znamiennej poprawę jakości życia, z wyjątkiem oceny funkcjonowania układu pokarmowego (*digestion domain*).

Tabela 110. Ocena jakości życia – poszczególne domeny CFQ-R; badanie *AURORA F/MF*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+ SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.

Badanie	Domena	Różnica ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (95% CI), p ^{^^}
Populacja F/MF		
<i>AURORA F/MF</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)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Domena	Różnica ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (95% CI), p ^{^^}
	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)
	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 ($p < 0,05$).

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

10.4.3.1 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 111. Ocena bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1 w danym okresie obserwacji; badania *AURORA F/MF* oraz *Keating 2018*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+ SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.

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>AURORA F/MF</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;

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

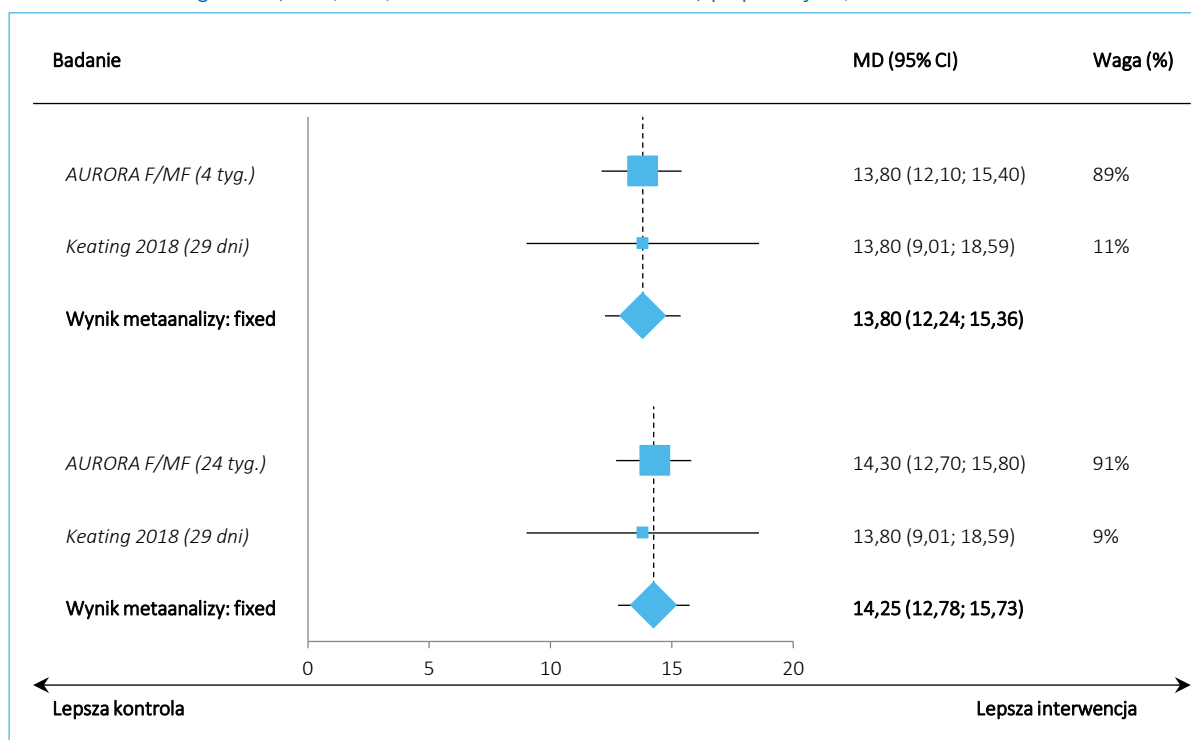
w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

- Ⓜ 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 suplemencie 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).

W obu analizowanych próbach stwierdzono istotną statystycznie i klinicznie poprawę ppFEV1 dla porównania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC – w badaniu *AURORA F/MF* 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 znamienym, 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 *AURORA F/MF* 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 58. Ocena bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1; badania *AURORA F/MF* oraz *Keating 2018*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.



Dodatkowo w próbie *AURORA F/MF* 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 znamienne 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 112. Ocena bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1 po 4 tyg. w poszczególnych podgrupach; badanie *AURORA F/MF*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.

Badanie	Podgrupa	Liczba chorych (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC)	MD (95% CI) ^a [p.p.]
<i>AURORA F/MF</i> ^a	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)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Podgrupa	Liczba chorych (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC)	MD (95% CI) [^] [p.p.]
	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)

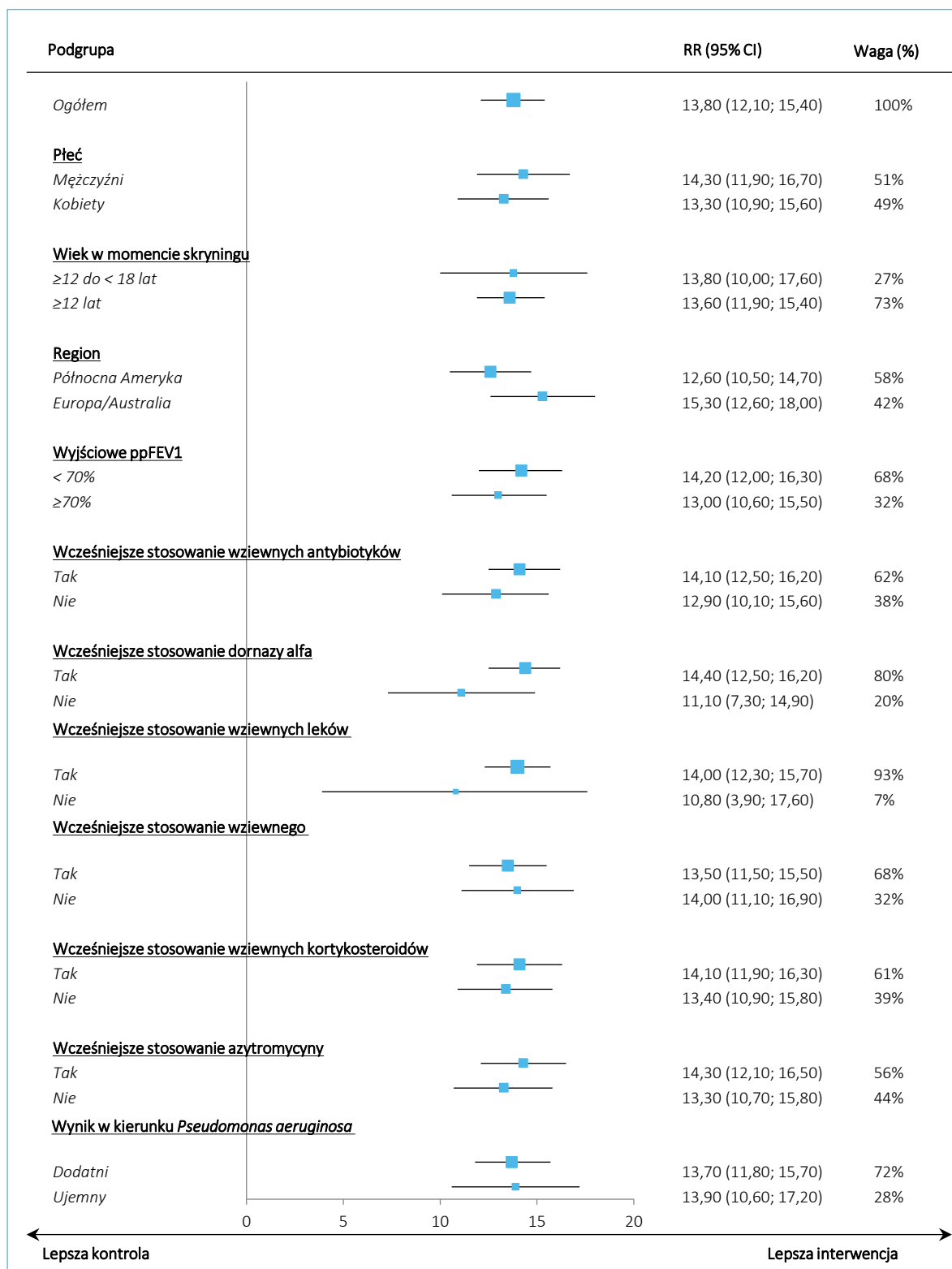
[^] dane pochodzące z publikacji;

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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Wykres 59. Ocena bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1 po 4 tyg. w poszczególnych podgrupach; badanie *AURORA F/MF*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.



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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

10.4.3.2 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 113. Ocena względnej zmiany [%] odsetka wartości należnej FEV1; badanie *Keating 2018*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.

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.

10.4.4 Wydolność płuc – wartość FEV1 [litry]

10.4.4.1 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 114. Ocena bezwzględnej zmiany wartości FEV1 [litry; badanie *Keating 2018*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.

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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

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), $p < 0,0001$.

10.4.4.2 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 115. Ocena względnej [%] zmiany FEV1 [litry]; badanie *Keating 2018*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.

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), $p < 0,0001$.

10.4.5 Zaostrzenia płucne

10.4.5.1 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 *AURORA F/MF*. 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 płwocinie, nowe lub zwiększone krwioplucie, 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. Pogrubionym drukiem wskazano wyniki istotne statystycznie.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Tabela 116. Częstość zaostrzeń płucnych; badanie *AURORA F/MF*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.

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>AURORA F/MF</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 *AURORA F/MF* wskazują, że częstość zaostrzeń płucnych ogółem była znacząco 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).

10.4.5.2 Prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od zaostrzeń płucnych

W badaniu *AURORA F/MF* 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.

10.4.5.3 Infekcyjne zaostrzenia płucne

Zarówno w badaniu *AURORA F/MF*, 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.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Tabela 117. Częstość infekcyjnych zaostrzeń płucnych; badania *AURORA F/MF* oraz *Keating 2018*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.

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>AURORA F/MF</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%

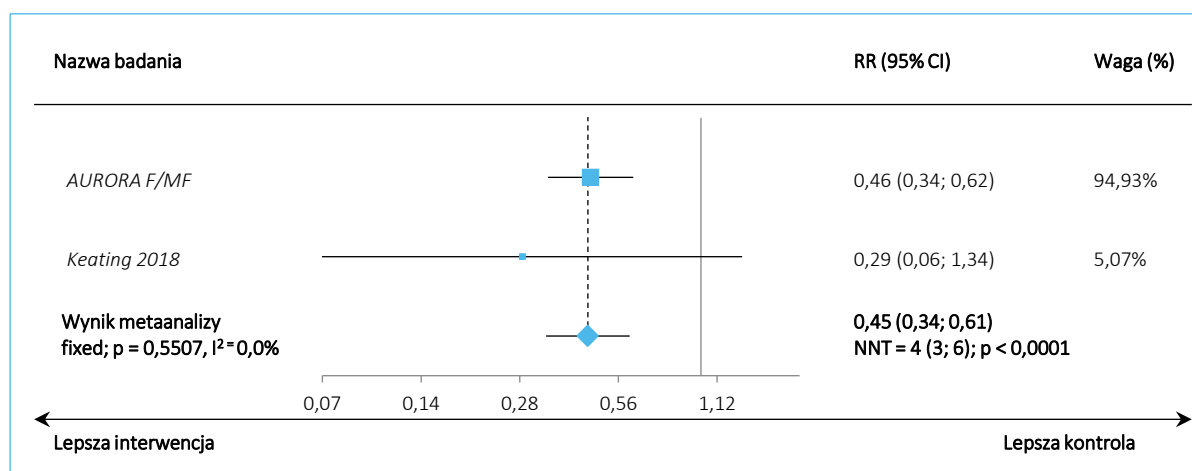
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] 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 *AURORA F/MF* 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 *AURORA F/MF* 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 60. Częstość infekcyjnych zaostrzeń płucnych; badania *AURORA F/MF* oraz *Keating 2018*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.



10.4.6 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 *AURORA F/MF*. 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 $0,3 \text{ kg/m}^2$ (*APD Kaftrio 2022*). Stwierdzono istotne statystycznie zwiększenie wskaźnika BMI w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do PBO+SoC, o $1,04 \text{ kg/m}^2$, ponad 3-krotnie przekraczające próg istotności klinicznej. Wzrost wskaźnika BMI odniesionego do wieku także był znamieny statystycznie.

Tabela 118. Ocena bezwzględnej zmiany wartości parametru BMI w danym okresie obserwacji; badanie *AURORA F/MF*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.

Badanie	Okres obserwacji	Parametr	Średnia bezwzględna zmiana BMI (SD, 95% CI)		MD (95% CI), p^{\wedge}
			ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	PBO+SoC	
Populacja F/MF					
<i>AURORA F/MF</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), $p < 0,001^{\text{e}}$
	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;

^e MCID dla ocenianego punktu końcowego wynosi $0,3 \text{ kg/m}^2$; próg MCID został przekroczony.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

10.4.7 Masa ciała

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

Tabela 119. Ocena bezwzględnej zmiany masy ciała w danym okresie obserwacji; badanie *AURORA F/MF*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.

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>AURORA F/MF</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.

10.4.8 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 2022*). Pogrubiony druk oznacza wyniki statystycznie istotne.

Tabela 120. Ocena bezwzględnej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie w danym okresie obserwacji; badania *AURORA F/MF* oraz *Keating 2018*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.

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>AURORA F/MF</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[^]	-40,87 (-43,51; -38,23), p < 0,0001	-41,48 (-43,90; -39,07), p < 0,0001
	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;

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

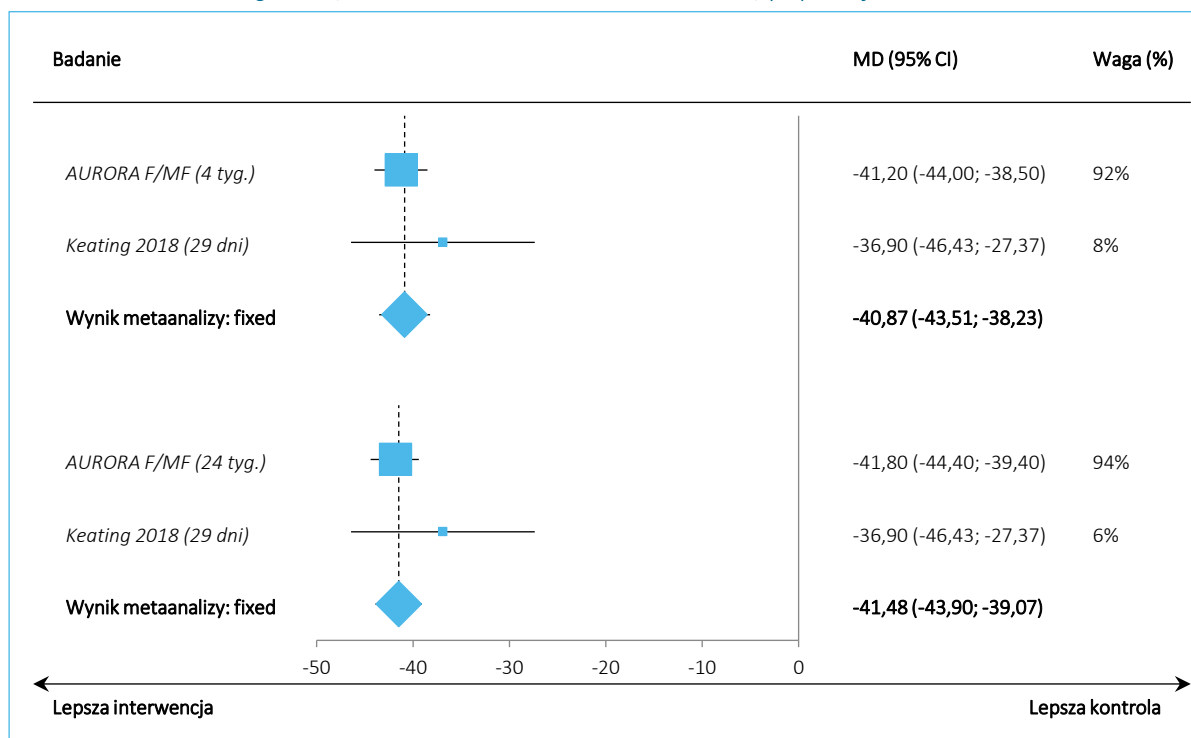
[^] dane pochodzące z badania – różnica obliczona metodą najmniejszych kwadratów na podstawie modelu efektów mieszanych dla powtarzających się pomiarów;

^{^^} 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 *AURORA F/MF* 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 *AURORA F/MF* 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 61. Ocena bezwzględnej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie; badania *AURORA F/MF* oraz *Keating 2018*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.



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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

10.5 Bezpieczeństwo

10.5.1 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 *AURORA F/MF* 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 *AURORA F/MF* 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 121. Ogólne kategorie AEs; badania *AURORA F/MF* oraz *Keating 2018*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.

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>AURORA F/MF</i> N = 202 vs N = 201, a w próbie <i>Keating 2018</i> N = 21 vs N = 12)						
Jakiegokolwiek	<i>AURORA F/MF</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>AURORA F/MF</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>AURORA F/MF</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>AURORA F/MF</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®
(eleksakافتor/tezakافتor/iwakافتor
+ iwakافتor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del 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>AURORA F/MF</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>AURORA F/MF</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 zaostrej 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 zaostrej 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 *AURORA F/MF* 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 krwioplucie (2 [1,0%] vs 3 [1,5%], RR = 0,66 [95% CI: 0,11; 3,93], p = 0,6511); informacje na temat ciężkich zaostrej 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 *AURORA F/MF* 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.

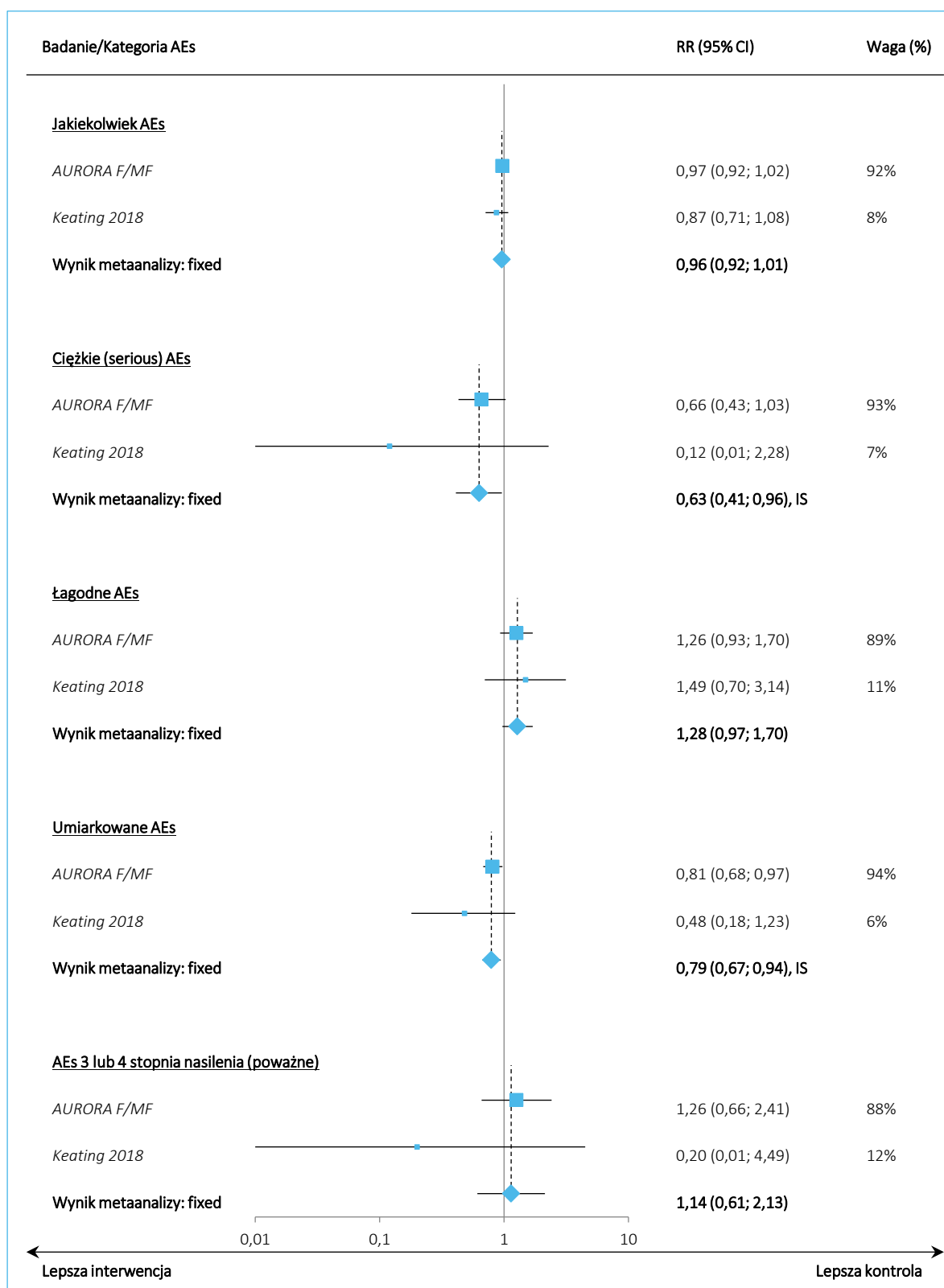
Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakافتor/tezakافتor/iwakافتor
+ iwakافتor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Przeprowadzone metaanalizy danych z badań *AURORA F/MF* 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+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 62. Ogólne kategorie AEs; badania AURORA F/MF oraz Keating 2018; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.



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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

10.5.2 Poszczególne AEs

W kolejnej tabeli zamieszczono informacje na temat częstości poszczególnych zdarzeń niepożądanych odnotowanych w badaniach *AURORA F/MF* 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 znamienna. Z kolei w próbie *AURORA F/MF* 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]), krwiotłucie (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 krwiotłucia 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 znamiennych różnic między analizowanymi grupami.

Tabela 122. Poszczególne AEs; badania *AURORA F/MF* oraz *Keating 2018*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.

Kategoria AEs	Badanie ^a	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>AURORA F/MF</i> N = 202 vs N = 201, a w próbie <i>Keating 2018</i> N = 21 vs N = 12)						
Zwiększona objętość płwociny	<i>AURORA F/MF</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>AURORA F/MF</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> $p = 0,6222$

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del 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>	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%
Kaszel	<i>AURORA F/MF</i>	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%
	<i>Keating 2018</i>	7 (33,3%)	1 (8,3%)	4,00 (0,56; 28,73) p = 0,1682	0,25 (-0,01; 0,51) p = 0,0548	p = 0,0290, I ² = 79,0%
Biegunka	<i>AURORA F/MF</i>	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
	<i>Keating 2018</i>	0 (0%)	1 (8,3%)	0,20 (0,01; 4,49) p = 0,3084	-0,08 (-0,27; 0,10) p = 0,3760	Wynik metaanalizy: fixed; p = 0,1677, I ² = 47,5%
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła	<i>AURORA F/MF</i>	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
	<i>Keating 2018</i>	4 (19,0%)	0 (0%)	5,32 (0,31; 91,04) p = 0,2488	0,19 (-0,01; 0,39) p = 0,0598	Wynik metaanalizy: fixed; p = 0,2051, I ² = 37,7%
Ból jamy ustnej i gardła	<i>AURORA F/MF</i>	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
	<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 = 0,7336, I ² = 0,0%
Krwioplucie	<i>AURORA F/MF</i>	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)
	<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 = 0,7017, I ² = 0,0%
Zmęczenie	<i>AURORA F/MF</i>	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)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del 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>	0 (0%)	4 (33,3%)	0,07 (0,00; 1,12) p = 0,0602	-0,33 (-0,60; -0,07) p = 0,0140	Wynik metaanalizy: fixed; p = 0,1947, I ² = 40,5%
Wzrost stężenia kinazy kreatynowej we krwi	<i>AURORA F/MF^{^^@}</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> <u>p = 0,0546</u>
	<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>AURORA F/MF</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	nd.
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	
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	

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del 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*
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	
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 rabdomiolizą (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);

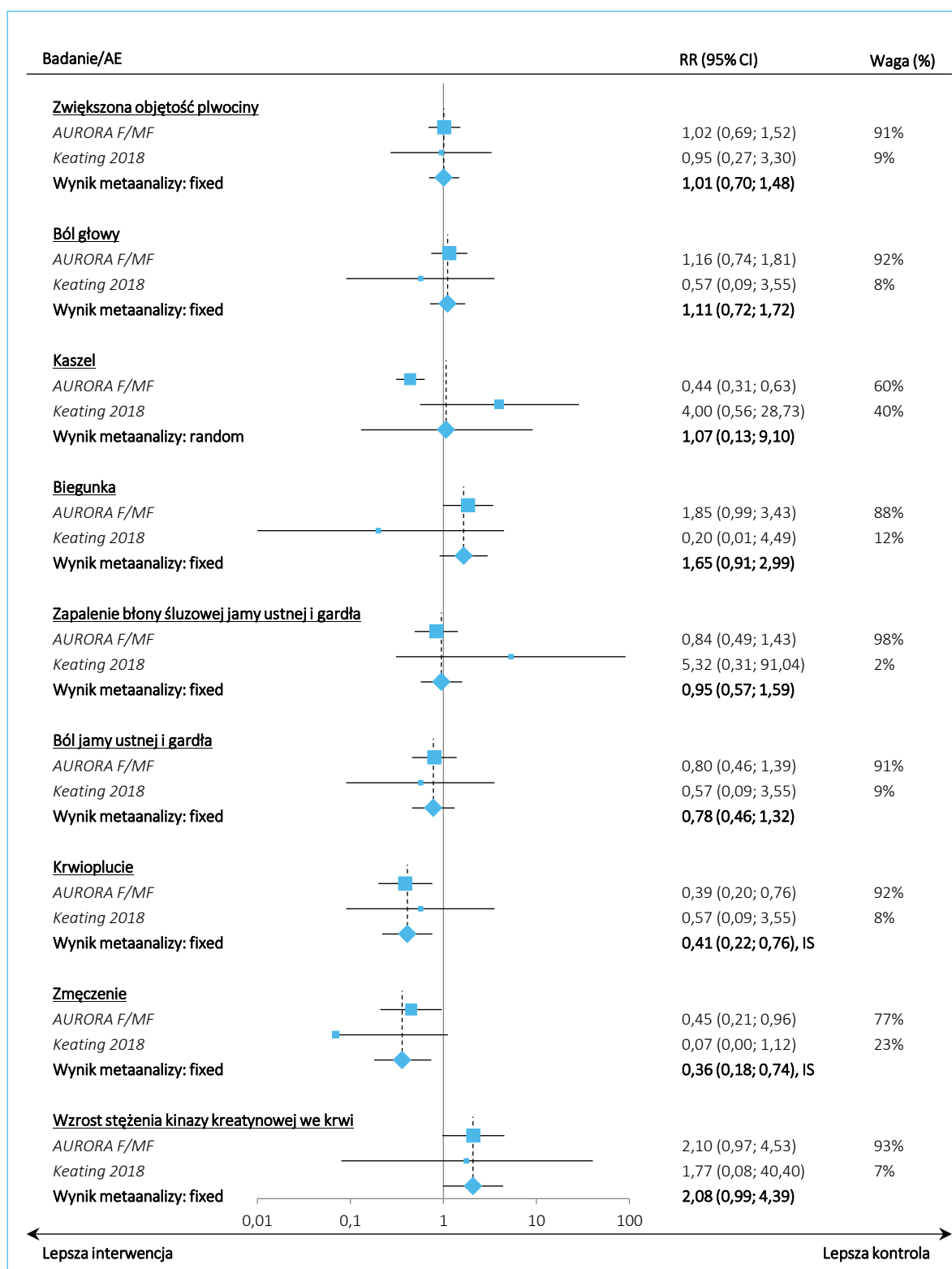
@@ dane z suplementu do publikacji *Middleton 2019*.

Na poniższym wykresie zaprezentowano graficznie wyniki metaanaliz dotyczących poszczególnych AEs na podstawie danych z badań *AURORA F/MF* i *Keating 2018*.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Wykres 63. Poszczególne AEs; badania AURORA F/MF oraz Keating 2018; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.



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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del 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 123. Ocena ciśnienie tętniczego; badanie *AURORA F/MF*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.

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®
(eleksakافتor/tezakافتor/iwakافتor
+ iwakافتor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

11 Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs Placebo + SoC; populacja heterozygot F/MF w wieku 6-11 lat – porównanie bezpośrednie

11.1 Opis metodyki włączonych badań

Na plakacie konferencyjnym *Mall 2021*, [REDAKTOWANE] oraz w bazie *clinicaltrials.gov* zamieszczono informacje dotyczące zakończonego już badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w którym 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 pod względem mutacji F508del i mutacji minimalnej funkcji (MF) genu CFTR (populacja F/MF), w wieku 6-11 lat: *GALILEO* (NCT04353817; *VX19-445-116*) oraz niezakończonej fazy rozszerzonej do tego badania, prowadzonej bez zaślepienia: *GALILEO-OLE* (NCT04545515; *VX20-445-119*), w której ocenia się bezpieczeństwo i skuteczność terapii skojarzonej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Badanie *GALILEO* było wielośrodową próbą IIIb fazy, w którym uwzględniono łącznie 121 pacjentów. Łączny okres obserwacji w tej próbie wynosił około 32 tygodni – w tym 4 tygodnie skryningu, 24 tygodnie leczenia aktywnego oraz około 4 tygodni obserwacji (28 ± 7 dni) w ramach oceny bezpieczeństwa. Dla badania *GALILEO-OLE* zaplanowano 100 tygodni obserwacji (planowana data ukończenia badania to kwiecień 2023 r.).

Oba badania są sponsorowane przez firmę *Vertex Pharmaceuticals*.

Głównym punktem końcowym była ocena bezwzględnej zmiany wartości $LCI_{2.5}$ po 24 tygodniach leczenia. Jako drugorzędowe punkty końcowe wskazano ocenę bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1 (ppFEV1), bezwzględnej zmiany odsetka wartości stężenia jonów chlorkowych w pocie (SwCl) oraz bezwzględnej zmiany wyniku domeny kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe po 24 tygodniach leczenia a także ocenę bezpieczeństwa i tolerancji leczenia.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Najważniejsze informacje dotyczące metodyki tego badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 124. Charakterystyka metodyki badania *GALILEO* (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF, 6-11 lat).

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punkcja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC)	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
GALILEO [NCT04353817; VX19-445-116] (Mall 2021, [REDACTED])	superiority	IIA 5/5 (R:2;B:2;W:1)	4 tyg. skryningu, 24 tyg. leczenia oraz 4 tyg. obserwacji w ramach oceny bezpieczeństwa)	nie	Populacja oceny skuteczności: 60 vs 61 Populacja oceny bezpieczeństwa: 60 vs 61	analiza skuteczności: populacja mITT* analiza bezpieczeństwa: mITT*	wieloośrodkowe (34 ośrodki w 10 krajach)^	Vertex Pharmaceuticals

* analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przepisanej terapii;

^ dane przedstawiono na portalu <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04353817>; data ostatniego dostępu 25.05.2022 r.

W próbie *GALILEO* randomizację w stosunku 1:1 do wyróżnionych grup przeprowadzono z zastosowaniem stratyfikacji pod względem wartości LCI_{25} (<10 vs ≥ 10) i masy ciała (<30 kg vs ≥ 30 kg) w momencie skryningu. Nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby. Zaplanowano przeprowadzenie analizy skuteczności i bezpieczeństwa w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przepisanej terapii (mITT).

W próbie tej w wyniku randomizacji do grupy ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC przydzielono 60 pacjentów, a do grupy PBO+SoC 61 chorych, z których każdy otrzymał co najmniej jedną dawkę leczenia. W grupie PBO+SoC żaden z pacjentów nie przerwał przedwcześnie leczenia, natomiast w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC terapię przedwcześnie zakończył 1 (1,7%) chory (z powodu AE w postaci wysypki).

Wszyscy pacjenci, którzy ukończyli leczenie w próbie *GALILEO* (120 osób) zostali włączeni do badania *GALILEO-OLE*.

Informacje na temat przepływu chorych w badaniu *GALILEO* zebrano w kolejnej tabeli.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Tabela 125. Przepływ pacjentów w badaniu *GALILEO* (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF, 6-11 lat).

Przepływ pacjentów		ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC n (%)	PBO+SoC n (%)
Skryning		60	61
Randomizacja		60 (100%)	61 (100%)
Ukończenie leczenia		59 (98,3%)	61 (100%)
	Ogółem	1 (1,7%)	61 (100%)
	AEs	1 (1,7%)	0 (0%)
Przedwczesne ukończenie leczenia	Odmowa dalszego leczenia (niezwiązana z AEs)	0 (0%)	0 (0%)
	Utrata z obserwacji	0 (0%)	0 (0%)
	Ciąża (własna lub partnerki)	0 (0%)	0 (0%)
	Inne	0 (0%)	0 (0%)
Ukończenie badania		59 (98,3%)	61 (100%)
	Ogółem	1 (1,7%)	0 (0%)
	AEs	1 (1,7%)	0 (0%)
Przedwczesne ukończenie badania	Wycofanie zgody (niezwiązane z AEs)	0 (0%)	0 (0%)
	Zgon	0 (0%)	0 (0%)
	Inne	0 (0%)	0 (0%)
Włączenie do badania <i>GALILEO-OLE</i>		59 (98,3%)	61 (100%)

Badanie *GALILEO* uzyskało 5 punktów (na 5 możliwych) w skali Jadad, co oznacza, że pod względem metodyki charakteryzowało się bardzo dobrą jakością. Było to spowodowane tym, że była to próba kliniczna z randomizacją i podwójnym zaślepieniem utrzymywanym przy pomocy placebo oraz przedstawieniem dokładnych informacji o przepływie chorych w trakcie badania. Dodatkowo, dla analizowanego badania oceniono również ryzyko wystąpienia błędów systematycznych przy użyciu narzędzia ROB2 organizacji *Cochrane Collaboration* (Sterne 2019, Higgins 2022). Wyniki tej oceny podsumowano skróto w tabeli poniżej – pełna ocena została przedstawiona w załączniku do niniejszej analizy.

Tabela 126. Podsumowanie oceny RoB2 w badaniu *GALILEO* (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF, 6-11 lat).

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Zmiana wartości $LCI_{2.5}$	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

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

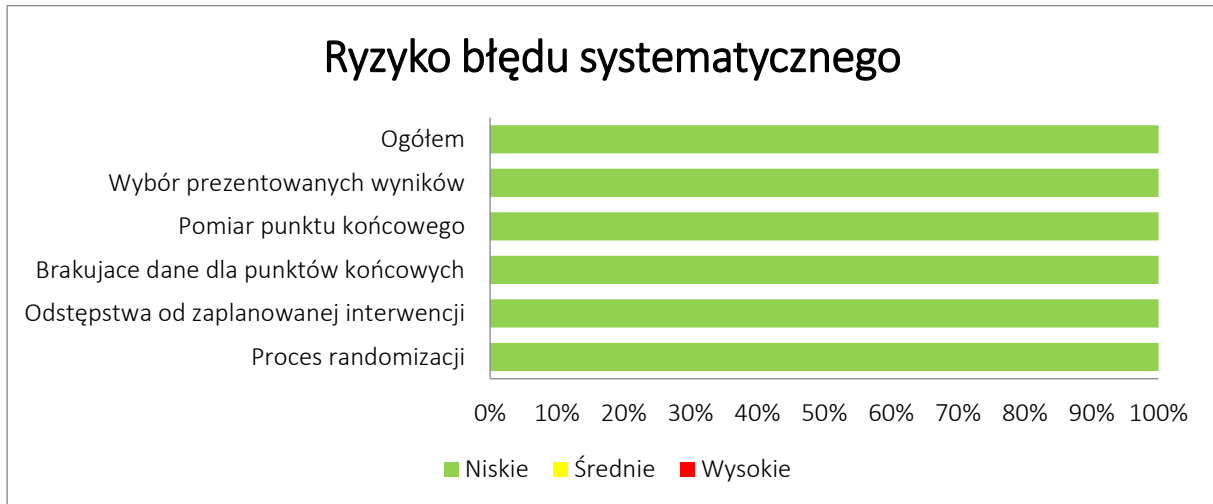
w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Zmiana należnej wartości FEV1 (ppFEV1)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Stężenie jonów chlorkowych w pocie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena CFQ-R – domena oddechowa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
TEAEs ogółem	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Analizowane badanie zostało opisane jako próba kliniczna z randomizacją, w której wykorzystano stratyfikację ze względu na wartości $LCl_{2.5}$ (<10 vs ≥ 10) i masy ciała (<30 kg vs ≥ 30 kg) w momencie skryningu. Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od zaplanowanej interwencji uznano za niskie. W badaniu zaplanowano, że ocena skuteczności klinicznej będzie prowadzona wśród chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leczenia – byli to wszyscy chorzy. Większość pacjentów w próbie *GALILEO* ukończyła zaplanowany okres leczenia (98,3% z grupy ELX/TEZ/IVA+IVA i 100% z grupy PBO+SoC). Dla wszystkich rozpatrywanych punktów końcowych nie odnotowano, by wyniki prezentowano dla mniejszej niż zadeklarowana liczby osób, 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 wynikającego z wybiórczego prezentowania wyników.

Na wykresie poniżej podsumowano graficznie wynik oceny ryzyka błędu systematycznego dla omawianej próby.

Wykres 64. Podsumowanie oceny RoB2 w badaniu *GALILEO* (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF, wiek 6-11 lat).



11.2 Charakterystyka włączonej populacji

11.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *GALILEO* włączono pacjentów z ustabilizowaną mukowiscydozą, którzy byli heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji (MF) genu CFTR, w wieku od 6 do 11 lat. W próbie wymagano, aby czynność układu oddechowego wyrażona w ppFEV1 była $\geq 70\%$, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Do próby nie włączano także pacjentów z ostrymi zakażeniami dróg oddechowych, [REDACTED]

Szczegółowe kryteria selekcji pacjentów w badaniu *GALILEO* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 127. Kryteria selekcji pacjentów w badaniu *GALILEO* (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF, 6-11 lat), informacje z *clinicaltrials.gov* i materiały [REDACTED].

Kategoria	<i>GALILEO</i>
Kryteria włączenia	
Kryteria związane z jednostką chorobową	<ul style="list-style-type: none"> Potwierdzona diagnoza mukowiscydozy w ocenie badacza Potwierdzony genotyp F/MF
Czynność układu oddechowego	<ul style="list-style-type: none"> ppFEV1 \geq70% podczas skryningu [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
Kryteria wykluczenia	
Kryteria związane z jednostką chorobową	<ul style="list-style-type: none"> Nie sprecyzowano
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Kategoria	GALILEO
	[Redacted]
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 narządów lub przeszczep hematologiczny
Kryteria związane z wcześniejszymi chorobami	<ul style="list-style-type: none"> Zakażenia płucne patogenami związanymi z szybkim pogorszeniem czynności płuc ([Redacted])
Kryteria związane z wcześniejszym leczeniem	[Redacted]
Inne	[Redacted]

Do badania *GALILEO-OLE* mogli zostać włączeni wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu *GALILEO*; zarówno ci, którzy je ukończyli jak i ci, którzy mieli przerwane leczenie, ale stawili się na wszystkich wizytach kontrolnych w okresie leczenia aktywnego.

11.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej zebrano dane dotyczące wyjściowych charakterystyk chorych uczestniczących w badaniu *GALILEO*. W plakacie konferencyjnym określono, że charakterystyki demograficzne i kliniczne pacjentów były dobrze zbalansowane między analizowanymi grupami.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Tabela 128. Charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów w badaniu *GALILEO* (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF, 6-11 lat); plakat konferencyjny *Mall 2021* [REDACTED].

Kryterium		ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (N = 60)	PBO+SoC (N = 61)
Płeć i wiek			
Płeć, n (%)	Kobiety	25 (41,7%)	26 (42,6%)
	Mężczyźni	35 (58,3%)	35 (57,4%)
Wiek	Średnia (SD) [lata]	9,1 (1,8)	9,2 (1,7)
	Mediana [lata]	8,9	9,1
Rasa, region geograficzny i pochodzenie etniczne			
Rasa, n (%)	Biała	45 (75,0%)	42 (68,9%)
	Czarna lub Afroamerykanin	1 (1,7%)	0 (0%)
	Azjatycka	1 (1,7%)	0 (0%)
	Indianin amerykański lub mieszkaniec Alaski	1 (1,7%)	0 (0%)
	Zgodnie z lokalnymi przepisami niezbrano informacji	11 (18,3%)	18 (29,5%)
	Inna	0 (0%)	1 (1,6%)
	Wielorasowa	1 (1,7%)	0 (0%)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Hiszpan lub Latynos	1 (1,7)	0 (0%)
	nie-Hiszpan lub nie-Latynos	48 (80,0%)	42 (68,9%)
	Zgodnie z lokalnymi przepisami niezbrano informacji	11 (18,3%)	19 (31,1%)
Region geograficzny, n (%)	Australia	6 (10,0%)	5 (8,2%)
	Kanada	7 (11,7%)	6 (9,8%)
	Dania	0 (0%)	3 (4,9%)
	Francja	6 (10,0%)	8 (13,1%)
	Niemcy	15 (25,0%)	16 (26,2%)
	Izrael	4 (6,7%)	1 (1,6%)
	Holandia	1 (1,7%)	6 (9,8%)
	Hiszpania	6 (10,0%)	2 (3,3%)
	Szwajcaria	5 (8,3%)	7 (11,5%)
	Wielka Brytania	10 (16,7%)	7 (11,5%)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Kryterium		ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (N = 60)	PBO+SoC (N = 61)
Pomiary i wskaźniki antropometryczne			
Masa ciała	Średnia (SD) [kg]	29,1 (7,6)	29,8 (8,6)
	Mediana [kg]	27,1	27,3
Masa ciała w trakcie skryningu, n (%) [kg]≥30	<30	39 (65,0%)	38 (62,3%)
	≥30	21 (35,0%)	23 (37,7%)
Wskaźnik z-score masy ciała dla wieku	Średnia (SD)	-0,27 (0,99)	-0,29 (0,96)
	Mediana	-0,29	-0,32
BMI	Średnia (SD) [kg/m ²]	16,33 (1,84)	16,11 (2,32)
	Mediana [kg/m ²]	15,87	15,65
Wskaźnik z-score BMI (dla pacjentów wieku ≤20 lat)	Średnia (SD)	-0,17 (0,85)	-0,39 (0,92)
	Mediana	-0,16	-0,33
Wzrost	Średnia (SD) [cm]	132,3 (11,7)	134,6 (13,3)
	Mediana [cm]	131,1	133,5
Wskaźnik z-score wzrostu dla wieku	Średnia (SD)	-0,17 (1,02)	0,01 (1,26)
	Mediana	-0,16	0,14
Wyniki oceny czynności układu oddechowego i SwCl			
LCI ₂₅ w trakcie skryningu, n (%)	<10	34 (56,7%)	35 (57,4%)
	≥10	26 (43,3%)	26 (42,6%)
LCI ₂₅ wejściowe	Średnia (SD)	10,26 (2,22)	9,75 (1,95)
	Mediana	9,71	9,14
Kategorie ppFEV1, n (%)	<70	4 (6,7%)	10 (16,4%)
	≥70 do ≤90	20 (33,3%)	23 (37,7%)
	>90	36 (60,0%)	28 (45,9%)
ppFEV1 wejściowe	Średnia (SD)	91,4 (13,8)	87,2 (15,8)
	Mediana	93,0	89,6
Ocena w CFQ-R – domena oddechowa	Średnia (SD)	85,7 (11,7)	82,7 (14,1)
	Mediana	83,3	83,3
Stężenie chlorków w pocie	Średnia (SD) [mmol/l]	102,8 (10,0)	102,6 (8,6)
	Mediana	103,5	104,0
Wcześniej stosowane leki[^]			
Dornaza alfa, n (%)	Tak	42 (70,0%)	41 (67,2%)
	Nie	18 (30,0%)	20 (32,8%)
Azytromycyna, n (%)	Tak	11 (18,3%)	9 (14,8%)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Kryterium		ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (N = 60)	PBO+SoC (N = 61)
	Nie	49 (81,7%)	52 (85,2%)
Wziewne antybiotyki, n (%)	Tak	15 (25,0%)	8 (13,1%)
	Nie	45 (75,0%)	53 (86,9%)
Jakiegokolwiek leki rozszerzające oskrzela, n (%)	Tak	38 (63,3%)	46 (75,4%)
	Nie	22 (36,7%)	15 (24,6%)
Wziewne leki rozszerzające oskrzela, n (%)	Tak	38 (63,3%)	46 (75,4%)
	Nie	22 (36,7%)	15 (24,6%)
Wziewny hipertoniczny roztwór soli	Tak	46 (76,7%)	46 (75,4%)
	Nie	14 (23,3%)	15 (24,6%)
Wziewne kortykosteroidy	Tak	15 (25,0%)	18 (29,5%)
	Nie	45 (75,0%)	43 (70,5%)

[^] leki przyjmowane w okresie 56 dni przed podaniem pierwszej dawki ocenianych leków.

W badaniu *GALILEO* większość pacjentów została zrekrutowana do udziału w badaniu w krajach europejskich (Niemczech, Wielkiej Brytanii, Francji i Hiszpanii) lub w Kanadzie. Większość pacjentów była rasy białej (68,9%-75,0%) o pochodzeniu nie-hiszpańskim i nie-latynoskim (68,9%-80,0%).

Stosunek płci w obu grupach był zbliżony do około 1:1. Średni wiek chorych wynosił 9,1 lat w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC i 9,1 lat w grupie PBO+SoC. W trakcie skryningu większość pacjentów miała masę ciała poniżej 30 kg (odpowiednio 65,0% i 62,3% pacjentów z grup interwencji i kontroli), natomiast wejściowo średnia masa ciała chorych wynosiła odpowiednio 29,1 kg i 29,8 kg w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC i PBO+SoC.

Średnie wejściowe wartości ppFEV1 w badaniu *GALILEO* wynosiły 91,4% w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC i 87,2% w grupie PBO+SoC; przy czym większość chorych z obu grup osiągała wartości ppFEV1 co najmniej 90 (odpowiednio 60,0% i 45,9% pacjentów). Większość pacjentów w trakcie skryningu charakteryzowała się wartością wskaźnika LCl_{2,5} < 10 (odpowiednio 56,7% i 57,4% pacjentów z grup interwencji i kontroli), natomiast wejściowo średnia wartość wskaźnika LCl_{2,5} wyniosła odpowiednio 10,26 i 9,75. Średnie stężenie jonów chlorkowych w pocie wynosiło odpowiednio 102,8 mmol/l i 102,6 w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC i PBO+SoC. Pacjentów z obu grup próby *GALILEO* cechowała zbliżona punktacja w domenie oddechowej CFQ-R, wynosząca 85,7 i 82,7 odpowiednio w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC i PBO+SoC.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Biorąc pod uwagę wcześniej stosowane leki, pacjenci z badania *GALILEO* najczęściej stosowali wziewny hipertoniczny roztwór soli (76,0%), wziewne leki rozszerzające oskrzela (69,4%) i dornazę alfa (68,6%).

11.2.3 Zgodność populacji badania *GALILEO* (populacja F/MF, 6-11 lat) 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 badania *GALILEO* (populacja F/MF w wieku od 6 do 11 lat).

Pod względem kryteriów włączenia, zarówno w programie, jak i w analizowanych badaniach uwzględniani są chorzy z mukowiscydozą, którzy byli heterozygotyczni pod względem mutacji F508del z mutacją z minimalną wartością funkcji (MF) genu CFTR. W badaniu *GALILEO* kryterium stanowił wiek wynoszący 6-11 lat. Tak sformułowane kryteria włączenia są tożsame z wnioskowanym rozszerzeniem kryterium wiekowego dla refundacji skojarzenia ELX/TEZ/IVA+IVA w populacji chorych z genotypem F/MF.

W analizowanej próbie wymagano dodatkowo masy ciała pacjentów wynoszącej co najmniej 15 kg, a także by chorzy charakteryzowali się określonymi wartościami parametrów oddechowych – wartością ppFEV1 $\geq 70\%$ i wartością LCl_{2,5} $\geq 7,5$, co według dostępnego piśmiennictwa stanowi górną granicę normy (GGN) dla tej grupy wiekowej (*Ratjen 2017*).

Kryteria wykluczenia były częściowo zgodne między proponowanym programem, a analizowaną próbą. Wykluczeniu podlegają chorzy z przeszczepem narządów, pacjentki w ciąży i karmiące piersią, pacjenci z niewydolnością wątroby (w badaniach określoną jako klinicznie istotna marskość wątroby). W próbie *GALILEO* wykluczani byli także pacjenci z nowotworem (innym niż rak kolczystokomórkowy skóry, rak podstawnokomórkowy skóry oraz rak szyjki macicy *in situ* w stadium 0). Z badania wykluczani byli również chorzy z nieprawidłową wartością prób wątrobowych – z tym, że w programie określono ją jako wartość ALT lub AST $> 5 \times$ GGN lub $> 3 \times$ GGN z jednoczesnym podwyższeniem stężenia bilirubiny $> 2 \times$ GGN, a w badaniu ALT, AST, GGTP oraz ALP $\geq 3 \times$ GGN lub bilirubina całkowita $\geq 2 \times$ GGN. W próbie *GALILEO* wykluczeni podlegali również pacjenci z wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego ≤ 45 ml/min/1,73 m², które to kryterium nie jest ujęte w programie.

Tabela 129. Zestawienie kryteriów włączenia pacjentów do proponowanego programu lekowego z głównymi kryteriami selekcji do badania *GALILEO* (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF, 6-11 lat).

Kategoria	Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria w badaniu <i>GALILEO</i>	Komentarz
Kryteria włączenia			
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ potwierdzone rozpoznanie mukowiscydozy ▪ co najmniej jedna mutacja F508del genu <i>CFTR</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ potwierdzona diagnoza mukowiscydozy ▪ genotyp F508del-MF (układ heterozygotyczny, F/MF) 	<p style="text-align: center;">KRYTERIA ZGODNE</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zarówno w programie, jak i w badaniu <i>GALILEO</i> włączani są chorzy z mukowiscydozą, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu <i>CFTR</i> tj. pacjenci heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i mutacją minimalnej funkcji (MF) genu <i>CFTR</i>
Inne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek co najmniej 6 lat 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 6-11 lat ▪ ustabilizowana mukowiscydoza w ocenie lekarza ▪ ppFEV1 $\geq 70\%$ ▪ LCl₂₅ $\geq 7,5$ ▪ masa ciała ≥ 15 kg 	<p style="text-align: center;">KRYTERIA CZĘŚCIOWO ZGODNE</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ W badaniu <i>GALILEO</i> kryterium stanowił wiek wynoszący 6-11 lat, co jest tożsame z wnioskowanym rozszerzeniem kryterium wiekowego dla populacji chorych z genotypem F/MF objętych już refundacją. ▪ Z kolei w analizowanej próbie RCT dodatkowo wymagano ppFEV1 $\geq 70\%$ i LCl₂₅ $\geq 7,5$, co wg dostępnego piśmiennictwa stanowi GGN dla tej grupy wiekowej oraz masy ciała ≥ 15 kg.
Kryteria wykluczenia			
Ogółem	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przeciwwskazania wynikające z przeciwwskazań do stosowania określonych w ChPL poszczególnych substancji czynnych ujętych w programie lekowym - nadwrażliwość na iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor lub jakąkolwiek substancję pomocniczą zawartą w leku ▪ stan po przeszczepieniu płuc ▪ ciąża, planowanie ciąży oraz karmienie piersią po rozważeniu korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki ▪ ALT lub AST $> 5 \times$ GGN lub $> 3 \times$ GGN z jednoczesnym podwyższeniem stężenia bilirubiny $> 2 \times$ GGN 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przeszczep narządów lub przeszczep hematologiczny ▪ ciąża lub karmienie piersią ▪ ALT, AST, GGTP oraz ALP $\geq 3 \times$ GGN lub bilirubina całkowita $\geq 2 \times$ GGN ▪ klinicznie istotna marskość wątroby z lub bez nadciśnienia wrotnego ▪ nowotwory (inne niż rak kolczystokomórkowy skóry, rak podstawnkomórkowy skóry oraz rak szyjki macicy <i>in situ</i> w stadium 0) 	<p style="text-align: center;">KRYTERIA CZĘŚCIOWO ZGODNE</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zarówno w programie, jak i w analizowanej próbie wykluczani są chorzy z przeszczepem narządów, pacjentki w ciąży i karmiące piersią, pacjenci z niewydolnością wątroby (w badaniach określonej jako klinicznie istotna marskość wątroby). ▪ W próbie <i>GALILEO</i> wykluczani byli także pacjenci z nowotworem (innym niż rak kolczystokomórkowy skóry, rak podstawnkomórkowy skóry oraz rak szyjki macicy <i>in situ</i> w stadium 0). ▪ Z badania wykluczani byli również chorzy z nieprawidłową wartością prób wątrobowych – z tym, że w programie określono ją jako wartość ALT lub AST $> 5 \times$ GGN lub $> 3 \times$ GGN z jednoczesnym podwyższeniem stężenia bilirubiny $> 2 \times$ GGN, a w badaniu ALT, AST, GGTP oraz ALP $\geq 3 \times$ GGN lub bilirubina całkowita $\geq 2 \times$ GGN. W próbie <i>GALILEO</i> wykluczeni podlegali również pacjenci z wskaźnikami przesączania

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*

Kategoria	Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria w badaniu <i>GALILEO</i>	Komentarz
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ciężka niewydolność wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) ▪ brak zgody na monitorowanie efektów klinicznych leczenia na podstawie danych zebranych przez świadczeniodawcę lub płatnika w systemach informatycznych 		kłębuszkowego ≤ 45 ml/min/1,73 m ² , które to kryterium nie jest ujęte w programie.

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

W badaniu *GALILEO* interwencją stanowił podanie skojarzenia ELX/TEZ/IVA+IVA w dawkowaniu zależnym od masy ciała pacjentów:

- eleksaftor w dawce 200 mg podawany raz dziennie w skojarzeniu z tezakaftorem 100 mg podawanym raz dziennie oraz iwakaftorem 150 mg podawanym co 12 godzin [q12h] u pacjentów o masie ciała ≥ 30 kg lub
- eleksaftor w dawce 200 mg podawany raz dziennie w skojarzeniu z tezakaftorem 50 mg podawanym raz dziennie oraz iwakaftorem 75 mg podawanym co 12 godzin [q12h] u pacjentów o masie ciała < 30 kg.

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 (np. przyjmowania leków mukolitycznych, leków rozszerzających oskrzela, leków przeciwzapalnych i/lub antybiotyków). W próbie sprecyzowano dokładnie wymogi odnośnie do wcześniejszego leczenia – pacjenci musieli mieć ustabilizowane schematy dodatkowych od dnia 28 przed pierwszą wizytą w ramach badania. Chorzy nie mogli rozpoczynać nowego, długoterminowego leczenia w okresie od 28 dni przed pierwszą wizytą w ramach badania *GALILEO* aż do zakończenia w nim udziału.

Podsumowanie dotyczące procedur stosowanych w analizowanej próbie przedstawiono w tabeli poniżej.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Tabela 130. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniu *GALILEO* (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF, wiek 6-11 lat).

Badanie	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	PBO+SoC
<i>GALILEO</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eleksakaftor 200 mg podawany raz dziennie [qd] w skojarzeniu z tezakaftorem 100 mg i iwakaftorem 150 mg podawanym co 12 godzin [q12h] u pacjentów o masie ciała ≥ 30 kg – leczenie skojarzone dodano do standardowej terapii otrzymywanej już przez chorych w ramach leczenia mukowiscydozy[^]; ▪ Eleksakaftor 200 mg podawany raz dziennie [qd] w skojarzeniu z tezakaftorem 50 mg i iwakaftorem 75 mg co 12 godzin [q12h] u pacjentów o masie ciała < 30 kg – leczenie skojarzone dodano do standardowej terapii otrzymywanej już przez chorych w ramach leczenia mukowiscydozy[^]; <p>Terapia trwała maksymalnie 24 tygodnie</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo dopasowane do schematu dawkowania w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, które dodano do standardowej terapii otrzymywanej już przez chorych w ramach leczenia mukowiscydozy[^]

[^] we wszystkich ramionach badania u pacjentów kontynuowano leczenie objawowe CF (np. przyjmowanie leków mukolitycznych, leków rozszerzających oskrzela, leków przeciwzapalnych i/lub antybiotyków); leczenie to rozpoczynało się od 28 dnia przed pierwszą wizytą (w dniu 1 badania) i kontynuowane było przez cały czas jego trwania badania aż do zakończenia udziału w badaniu.

W badaniu *GALILEO-OLE* chorzy z grupy ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z badania *GALILEO* kontynuowali leczenie tą terapią, natomiast pacjenci z grupy PBO+SoC rozpoczęli leczenie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC.

11.4 Skuteczność kliniczna

W próbie *GALILEO* ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przepisanej lekczenia.

11.4.1 Wydolność płuc – wskaźnik LCI_{2.5}

Ocena bezwzględnej zmiany wskaźnika LCI_{2.5} w 24-tygodniowym okresie obserwacji była głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu *GALILEO*.

Jak wskazano (*APD Kaftrio 2022*) oznaczenie wskaźnika LCI_{2.5} u chorych z populacji pediatrycznej jest parametrem przewyższającym czułością pomiar FEV1 czy pomiary oporu dróg oddechowych. Wartości referencyjne LCI u zdrowych dzieci mieszczą się w wąskim przedziale i nie różnią się znacząco w poszczególnych grupach wiekowych, nie zależą od wzrostu ani od masy ciała, co jest bardzo korzystne w długofalowej ocenie funkcji płuc u poszczególnych chorych.

W poniższej tabeli przedstawiono dane na temat tego punktu końcowego, a wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 131. Ocena bezwzględnej zmiany wskaźnika LCI_{2.5} w danym okresie obserwacji; populacja F/MF; 6-11 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badanie *GALILEO*.

Badanie	Okres obserwacji	Średnia bezwzględna zmiana wskaźnika LCI _{2.5} (SD, 95% CI) [j.]		MD (95% CI), p
		ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	PBO+SoC	
<i>GALILEO</i> (N = 60 vs N = 61)	24 tyg.	-2,29 j. (95% CI: -2,60; -1,97)	-0,02 j. (95% CI: -0,34; 0,29)	-2,26 (95% CI: -2,71; -1,81), p<0,0001

W badaniu *GALILEO* odnotowano, że leczenie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC zapewniło szybką poprawę LCI_{2.5} w stosunku do wartości wyjściowej w dniu 15, która utrzymywała się do 24 tygodnia, ze średnią zmianą o -2,29 j. (95% CI: -2,60; -1,97), podczas gdy w grupie PBO+SoC wyniosła -0,02 j. (95% CI: -0,34; 0,29).

Odnotowano istotny statystycznie spadek wartości LCI_{2.5}, MD= -2,26 j. (95% CI: -2,71; -1,81), p < 0,0001 w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC względem grupy kontrolnej. W przypadku oceny LCI_{2.5} jak do tej pory nie wyznaczono wartości minimalnej klinicznej istotnej zmiany (MCID), jednak eksperci EMA przyjęli, że za wartość taką należy uznać każdy efekt przekraczający naturalną zmienność tego parametru, czyli o 1

do 2 jednostek lub 15% wartości wyjściowej (*EPAR Symkevi 2020*). W związku z powyższym należy uznać, że osiągnięto MCID.

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

11.4.2.1 Bezwzględna zmiana

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1 (ppFEV1) w badaniu *GALILEO*, względem wartości wyjściowych. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki znamienne statystycznie.

Tabela 132. Ocena bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1 w danym okresie obserwacji; populacja F/MF; 6-11 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badanie *GALILEO*.

Badanie	Okres obserwacji	Średnia bezwzględna zmiana ppFEV1 (SD, 95% CI) [p.p.]		MD (95% CI), p
		ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	PBO+SoC	
<i>GALILEO</i> (N = 60 vs N = 61)	24 tyg.	9,5 (95% CI: 6,6; 12,4)	-1,5 (95% CI: -4,4; 1,4)	11,0 (95% CI: 6,9; 15,1), p < 0,0001

W badaniu *GALILEO* obserwowano poprawę ppFEV1 w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC począwszy od dnia 15, która utrzymywała się przez 24-tygodniowy okres leczenia. Bezwzględna zmiana ppFEV1 od wartości początkowej do 24 tygodnia wyniosła +9,5 p.p. (95% CI: 6,6; 12,4) w grupie ELX/TEZ/IVA, podczas gdy w grupie PBO+SoC ppFEV1 -1,5 p.p. (95% CI: -4,4, 1,4).

Stwierdzono istotną statystycznie i klinicznie poprawę ppFEV1 dla porównania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC w badaniu *GALILEO*, MD = 11,0 p.p. (95% CI: 6,9, 15,1), p < 0,0001.

11.4.3 Stężenie jonów chlorkowych w pocie

W poniższej tabeli przedstawiono dane na temat stężenia jonów chlorkowych w pocie w 24-tygodniowym okresie obserwacji badania *GALILEO* – parametr ten jest istotnie skorelowany (pozwala na wiarygodną predykcję) z czynnością płuc, wyrażoną jako zmiana ppFEV1 (*APD Kaftrio 2022*). Pogrubiony druk oznacza wyniki statystycznie istotne.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Tabela 133. Ocena bezwzględnej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie w danym okresie obserwacji; populacja F/MF; 6-11 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badanie GALILEO.

Badanie	Okres obserwacji	Średnia bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie (SD, 95% CI) [mmol/l]		MD (95% CI), p
		ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	PBO+SoC	
GALILEO (N = 60 vs N = 61)	24 tyg.	-52,1 (95% CI: -55,0; -49,2)	-0,9 (95% CI: -3,8; 2,0)	-51,2 (95% CI: -55,3; -47,1), p < 0,0001

W badaniu GALILEO leczenie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC doprowadziło do poprawy w ocenie stężenia jonów chlorkowych w pocie, która była widoczna do dnia 15 i utrzymywała się do tygodnia 24, ze średnią różnicą wewnątrz grupy wynosząca -52,1 mmol/l (95% CI: -55,0; -49,2), przy zmianie w grupie PBO+SoC wynoszącej -0,9 mmol/l (95% CI: -3,8; 2,0).

W analizowanej próbie odnotowano istotne zmniejszenie stężenia jonów chlorkowych w pocie po zastosowaniu terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do PBO+SoC: MD = -51,2 (95% CI: -55,3; -47,1), p < 0,0001.

11.4.4 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. Pogrubioną czcionką wyróżniono wyniki statystycznie istotne.

Tabela 134. Ocena bezwzględnej zmiany wyniku domeny kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe w danym okresie obserwacji; populacja F/MF; 6-11 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badanie GALILEO.

Badanie	Okres obserwacji	Średnia bezwzględna zmiana wyniku domeny kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe (SD, 95% CI) [p.p.]		MD (95% CI), p
		ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	PBO+SoC	
GALILEO (N = 60 vs N = 61)	24 tyg.	5,9 (95% CI: 2,8; 9,1)	0,5 (95% CI: -2,7; 3,6)	5,5 (95% CI: 1,0; 10,0), p = 0,0174

W badaniu GALILEO w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC wykazano poprawę wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R, ze średnią różnicą wewnątrz grupy wynosząca 5,9 (95% CI: 2,8; 9,1), przy zmianie w grupie PBO+SoC wynoszącej 0,5 (95% CI: -2,7; 3,6). Minimalna klinicznie istotna zmiana dla domeny oddechowej wynosi 4 punkty, a więc należy przyjąć, że wspomniany wynik mieści się w jej definicji.

Odnotowano statystycznie istotną różnicę między grupami ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC dla bezwzględnej zmiany wyniku domeny kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe po 24 tyg.: MD = 5,5 p.p. (95% CI: 1,0; 10,0), $p = 0,0174$. Różnica między grupami była istotna klinicznie.

11.5 Bezpieczeństwo

W próbie GALILEO ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przepisanej lekczenia.

11.5.1 TEAEs

Tabela zamieszczona poniżej prezentuje odsetki pacjentów, u których obserwowano poszczególne kategorie zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia (TEAEs). Pogrubiony druk oznacza wynik znamieny statystycznie.

Tabela 135. Ogólne kategorie TEAEs; populacja F/MF; 6-11 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badanie GALILEO.

Kategoria TEAEs	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (N= 60)	PBO+SoC (N = 61)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Jakiegokolwiek TEAEs	48 (80,0%)	57 (93,4%)	0,86 (0,74; 0,99) p = 0,0332	-0,13 (-0,25;-0,02) NNT = 8 (4; 64) p = 0,0265
łagodne	30 (50,0%)	26 (42,6%)	1,17 (0,80; 1,73) p = 0,4173	0,07 (-0,10; 0,25) p = 0,4146
TEAEs w podziale na ciężkość				
umiarkowane	16 (26,7%)	29 (47,5%)	0,56 (0,34; 0,92) p = 0,0222	-0,21 (-0,38;-0,04) NNT = 5 (3; 25) p = 0,0149
poważne (<i>severe</i>)	2 (3,3%)	2 (3,3%)	1,02 (0,15; 6,99) p = 0,9866	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9866
zagrożające życiu	0 (0%)	0 (0%)	–	–
TEAEs w podziale na możliwy związek z podaniem leku				
niezwiązane z leczeniem	12 (20,0%)	17 (27,9%)	0,72 (0,38; 1,37) p = 0,3151	-0,08 (-0,23; 0,07) p = 0,3082
prawdopodobnie niezwiązane z leczeniem	10 (16,7%)	17 (27,9%)	0,60 (0,30; 1,20) p = 0,1472	-0,11 (-0,26; 0,03) p = 0,1348
możliwie związane z leczeniem	24 (40,0%)	21 (34,4%)	1,16 (0,73; 1,85) p = 0,5268	0,06 (-0,12; 0,23) p = 0,5253
związane z leczeniem	2 (3,3%)	2 (3,3%)	1,02 (0,15; 6,99) p = 0,9866	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9866
Ciężkie (<i>serious</i>) TEAEs	4 (6,7%)	9 (14,8%)	0,45 (0,15; 1,39) p = 0,1654	-0,08 (-0,19; 0,03) p = 0,1463

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Kategoria TEAEs	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (N= 60)	PBO+SoC (N = 61)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Ciężkie (<i>serious</i>) TEAEs związane z leczeniem	1 (1,7%)	1 (1,6%)	1,02 (0,07; 15,88) p = 0,9906	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9906
TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia	1 (1,7%)	0 (0%)	3,05 (0,13; 73,40) p = 0,4921	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4658
TEAEs prowadzące do czasowego przerwania leczenia	7 (11,7%)	0 (0%)	15,25 (0,89; 261,16) p = 0,0602	0,12 (0,03; 0,20) p = 0,0074
Najczęstsze TEAEs ^	ból głowy	18 (30,0%)	12 (19,7%) p = 0,1946	0,10 (-0,05; 0,26) p = 0,1857
	kaszel	14 (23,3%)	26 (42,6%) 0,55 (0,32; 0,94) p = 0,0297	-0,19 (-0,36; -0,03) NNT = 6 (3; 35) p = 0,0210
	zapalenie nosa i gardła	7 (11,7%)	9 (14,8%) p = 0,6174	-0,03 (-0,15; 0,09) p = 0,6155
	kaszel produktywny	7 (11,7%)	6 (9,8%) p = 0,7455	0,02 (-0,09; 0,13) p = 0,7451
	wodnisty wyciek z nosa (<i>rhinorrhoea</i>)	7 (11,7%)	7 (11,5%) p = 0,9738	0,00 (-0,11; 0,12) p = 0,9738
	wysypka	6 (10,0%)	3 (4,9%) p = 0,2990	0,05 (-0,04; 0,14) p = 0,2858
	ból brzucha	5 (8,3%)	17 (27,9%) 0,30 (0,12; 0,76) p = 0,0111	-0,20 (-0,33; -0,06) NNT = 6 (4; 16) p = 0,0038
	ból jamy ustnej i gardła	3 (5,0%)	12 (19,7%) 0,25 (0,08; 0,86) p = 0,0270	-0,15 (-0,26; -0,03) NNT = 7 (4; 31) p = 0,0116
	zaostrzenie objawów płucnych CF o podłożu zakaźnym	1 (1,7%)	16 (26,2%) 0,06 (0,01; 0,46) p = 0,0066	-0,25 (-0,36; -0,13) NNT = 5 (3; 8) p < 0,0001
	Nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych	>3×GGN	8 (13,6%)	3 (4,9%) p = 0,1262
ALT i/lub AST >5×GGN		3 (5,1%)	1 (1,6%) p = 0,3281	0,03 (-0,03; 0,10) p = 0,3011
>8×GGN		1 (1,7%)	0 (0,0%) p = 0,4921	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4658
ALT i/lub AST >3×GGN i całkowita bilirubina >2×GGN		0 (0,0%)	0 (0,0%)	–
podwyższona aktywność transaminaz†		6 (10,0%)	3 (4,9%) p = 0,2990	0,05 (-0,04; 0,14) p = 0,2858

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ występujące u ≥10% pacjentów;

† podwyższona aktywność transaminaz o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu; żaden z przypadków nie skutkował zakończeniem leczenia.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

W badaniu *GALILEO* wykazano, że skojarzenie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC było ogólnie bezpieczne i dobrze tolerowane w 24-tygodniowym okresie obserwacji. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa były zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa dla takiego leczenia, a ryzyko względne występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia było znamienne niższe w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC – TEAEs wystąpiły u odpowiednio 80,0% i 93,4% pacjentów, RR = 0,86 (95% CI: 0,74; 0,99), p = 0,0332, NNT = 8 (95% CI: 4; 64).

Spośród TEAEs odnotowanych w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC większość była łagodna (50,0%) lub umiarkowana (26,7%) w nasileniu. TEAEs o nasileniu umiarkowanym występowały znamienne rzadziej w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, u odpowiednio 26,7% vs 47,5% chorych, RR = 0,56 (95% CI: 0,34; 0,92), p = 0,0222, NNT = 5 (95% CI: 3; 25).

Ciężkie (*serious*) TEAEs związane z leczeniem wystąpiły u 4 pacjentów (6,7%) w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC i 9 pacjentów (14,8%) w grupie PBO+SoC.

Siedmiu pacjentów (11,7%) w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC miało TEAEs, które doprowadziły do czasowego przerwania leczenia, a w grupie PBO+SoC nie odnotowano takich zdarzeń. U jednego pacjenta (1,7%) w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC zakończono leczenie z powodu TEAEs – wysypki. W grupie PBO+SoC nie odnotowano takich zdarzeń.

Najczęściej występujące TEAEs były ogólnie zgodne z częstymi objawami i powikłaniami mukowiscydozy u pacjentów w wieku od 6 do 11 lat. Istotnie rzadziej w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do grupy PBO+SoC występowały kaszel: RR = 0,55 (95% CI: 0,32; 0,94), p = 0,0297, NNT = 6 (95% CI: 3; 35); ból brzucha: RR = 0,30 (95% CI: 0,12; 0,76), p = 0,0111, NNT = 6 (95% CI: 4; 16); ból jamy ustnej i gardła: RR = 0,25 (95% CI: 0,08; 0,86), p = 0,0270, NNT = 7 (95% CI: 4; 31) oraz zaostrzenie objawów płucnych CF o podłożu zakaźnym: RR = 0,06 (95% CI: 0,01; 0,46), p = 0,0066, NNT = 5 (95% CI: 3; 8).

W ocenie zmian wartości parametrów laboratoryjnych nie wykazano istotnego pogorszenia względem kontroli.

Leczenie skojarzone ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC było ogólnie bezpieczne i dobrze tolerowane w tej pediatrycznej populacji. Nie stwierdzono nowych ustaleń dotyczących bezpieczeństwa.

12 Kaftrio® + Kalydeco® + SoC; populacja heterozygot F/MF w wieku ≥12 lat – badania rzeczywistej praktyki klinicznej

12.1 Opis metodyki

W ramach oceny badań rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczących terapii ELX/TEZ/IVA w populacji chorych z mukowiscydozą o genotypie F/MF w wieku ≥12 lat włączono pięć prób: *Carnovale 2021*, *CFFPR 2020* (*EPAR Kaftrio 2021*), *Graeber 2021*, [REDACTED]

Badanie *Carnovale 2021* przeprowadzono w trzech włoskich ośrodkach w populacji pacjentów z mukowiscydozą o genotypie F/MF w wieku ≥12 lat, z ciężką chorobą płuc leczonych w ramach programu *comPASSionate use* ustanowionego przez *Vertex Pharmaceuticals* w 2019 roku w związku z brakiem dostępności refundacji terapii ELX/TEZ/IVA w tym czasie we Włoszech. Celem badania było określenie skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia poprzez porównanie danych wyjściowych przed jego rozpoczęciem, po 1 miesiącu oraz po pełnym okresie obserwacji trwającym 6 miesięcy. Głównymi punktami końcowymi były parametry funkcji płuc, BMI, stężenie jonów chlorkowych w pocie, dystans przebyty w 6-minutowym teście marszu, zapotrzebowanie na dożylną antybiotykoterapię, występowanie zaostrzeń płucnych oraz zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

W dokumencie *EPAR Kaftrio 2021* przedstawiono informacje dotyczące chorych z mukowiscydozą leczonych skojarzeniem eleksakaftoru z tezakafctorem i iwakaftorem w Stanach Zjednoczonych zgromadzone w rejestrze CFFPR. Zostały one przekazane EMA na potrzeby oceny i rejestracji produktu leczniczego Kaftrio®. W ramach retrospektywnej próby *CFFPR 2020* określono skuteczność terapii trójlekowej ELX/TEZ/IVA wyrażoną w postaci zmiany wartości ppFEV1. Zawierała ona dane dla populacji o różnych genotypach: F/F, F/MF, F/G oraz F/RF. Średni okres obserwacji wynosił około 65 dni. Informacje pochodzące z tego źródła były stosunkowo ograniczone.

Celem prospektywnego badania obserwacyjnego *Graeber 2021* (NCT04732910) była ocena skuteczności stosowania skojarzenia eleksakaftoru z tezakafctorem i iwakaftorem u chorych na mukowiscydozę o genotypie F/F lub F/MF w wieku ≥12 lat. Punkty końcowe obejmowały zmianę ppFEV1, BMI i stężenia jonów chlorkowych w pocie, a ponadto określono wpływ leczenia na funkcję białka CFTR w drogach oddechowych i przewodzie pokarmowym. Porównywano dane wyjściowe uzyskane przed rozpoczęciem terapii z wynikami po 8-16 tygodniach podawania ELX/TEZ/IVA.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

[REDACTED]

[REDACTED]

Okres obserwacji był zróżnicowany: badania *CFFPR 2020* i *Graeber 2021* charakteryzowały się krótszym (odpowiednio około 2-miesięcznym oraz około od 2 do 4 miesięcy) czasem obserwacji w porównaniu do próby *Carnovale 2021*, w której wynosił on 6 miesięcy, [REDACTED]. Wszystkie przeprowadzono w wielu ośrodkach. Jakość włączonych badań oceniono jako dobrą w związku z uzyskaniem od 6 do 7 punktów w skali NICE. Szczegóły metodyki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 136. Charakterystyka metodyki badań rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie F/MF w wieku ≥ 12 lat; *Carnovale 2021*, *CFFPR 2020*, *Graeber 2021*, [REDACTED], [REDACTED].

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT/punkcja NICE	Rodzaj badania	Okres obserwacji	Liczba chorych	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Carnovale 2021</i>	IVA 6/8	Retrospektywne badanie opisowe typu pretest/posttest	6 mies.	47	Ocena skuteczności, jakości życia i bezpieczeństwa	3 (Włochy)	Brak finansowania zewnętrznego
<i>CFFPR 2020</i>	IVA 6/8	Retrospektywne badanie opisowe typu pretest/posttest	Średnia: 65,6 dni	Kohorta F/MF: 995	Ocena skuteczności	Wieloośrodkowe (USA)	bd.
<i>Graeber 2021</i>	IVA 7/8	Prospektywne badanie opisowe typu pretest/posttest	8-16 tyg.	107, w tym genotyp F/MF: 55	Ocena skuteczności	4 (Niemcy)	<i>Vertex Pharmaceuticals Incorporated, German Center for Lung Research funded by German Federal Ministry of Education and Research, German Research Foundation</i>
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Próby *Carnovale 2021*, [REDACTED] i *Graeber 2021* przeprowadzono w stosunkowo nielicznej grupie chorych o liczebnościach odpowiednio 47, 100 i 107 osób, z kolei w badaniu *CFFPR 2020* uwzględniono 995 uczestników, [REDACTED], co było związane z uzyskaniem danych z dużych rejestrów pacjentów z mukowiscydozą. Początkowe, jak i końcowe wyniki były dostępne dla wszystkich lub większości osób. Informacje o przepływie chorych zawiera poniższa tabela.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakafator/tezakafator/iwakafator
+ iwakafator)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Tabela 137. Przepływ chorych w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie F/MF w wieku ≥ 12 lat; *Carnovale 2021*, *CFPR 2020*, [REDACTED], *Graeber 2021*, [REDACTED].

	Skryning	Uzyskanie początkowych danych (przed rozpoczęciem leczenia)	Ukończenie badania (uzyskanie wyników po rozpoczęciu leczenia)
<i>Carnovale 2021</i>	bd.	47	47
<i>CFPR 2020</i>	1448	995	995
<i>Graeber 2021</i>	bd.	107, w tym genotyp F/MF: 55	98, w tym genotyp F/MF: 54
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

12.2 Charakterystyka włączonej populacji

12.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

[REDACTED]. Badania *CFPR 2020*, [REDACTED] i *Graeber 2021* uwzględniały chorych charakteryzujących się mutacjami F/F lub F/MF w wieku co najmniej 12 lat, z kolei w próbie *Carnovale 2022* mogły brać udział tylko heterozygoty F/MF w genie CFTR w wieku ≥ 12 r.ż. Szczegółowe kryteria włączenia oraz wykluczenia zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 138. Kryteria selekcji pacjentów w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie F/MF w wieku ≥ 12 lat; *Carnovale 2021*, *CFPR 2020*, [REDACTED], *Graeber 2021*, [REDACTED].

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Carnovale 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chorzy na mukowiscydozę ▪ Heterozygoty Phe508del oraz jednej z kwalifikujących mutacji typu MF stwierdzonych w badaniu całego genu CFTR ▪ Wiek ≥ 12 lat ▪ Ciężka choroba płuc zdefiniowana jako spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> – Najwyższa wartość ppFEV1 < 40% w ciągu ostatnich 2 miesięcy – Oczekiwanie na liście na przeszczepienie płuc 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wentylacja mechaniczna ▪ Ciężkie zaburzenie funkcji wątroby ▪ W wywiadzie zaawansowana choroba wątroby z lub bez zaburzenia jej funkcji ▪ Przeszczepienie narządu litego lub przeszczepienie hematologiczne w wywiadzie ▪ Nadużywanie alkoholu lub substancji w ciągu ostatniego roku ▪ Ciąża

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>CFFPR 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Wykluczenie z przeszczepienia płuc z powodu przeciwwskazań ▪ Chorzy na mukowiscydozę posiadający w rejestrze CFFPR rejestrację rozpoczęcia leczenia VX-445/TEZ/IVA w okresie 21.10.2019-31.12.2019 ▪ Genotyp F/F lub F/MF; mutacja MF była zdefiniowana jako spełniająca ≥ 1 z następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> - biologiczne prawdopodobieństwo całkowitego braku wytwarzanego białka CFTR (sprecyzowano listę mutacji) - 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 ▪ 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 ▪ Wiek ≥ 12 lat w dniu rozpoczęcia leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci aktywni seksualnie zdolni do reprodukcji, którzy nie wyrażają woli stosowania odpowiedniej metody antykoncepcji ▪ Nie zdefiniowano
<i>Graeber 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chorzy na mukowiscydozę ▪ Genotyp F/F lub F/MF ▪ Wiek ≥ 12 lat ▪ Brak wcześniejszej ekspozycji na ELX/TEZ/IVA ▪ W przypadku populacji F/F stosowanie terapii TEZ/IVA lub brak wcześniejszej ekspozycji na modulatory CFTR 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ostre zakażenie układu oddechowego ▪ Zaostrzenie płucne na początku badania ▪ Zmiany w leczeniu donosowym w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia ▪ Przebyte przeszczepienie narządu litego
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

12.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

O ile łącznie w uwzględnionych próbach wzięło udział 17324 pacjentów z mukowiscydozą, to 5222 stanowiły osoby z genotypem F/MF. W [REDACTED] badaniach [REDACTED] liczba mężczyzn przewyższała liczbę kobiet, odwrotnie było w przypadku próby *Carnovale 2021* i *Graeber 2021*, natomiast w *CFFPR 2020* nie podano charakterystyki płci. Wiek badanych zawierał się w zakresie 19,9-32 lat (średnia lub mediana). Pod względem wyjściowej wartości ppFEV1 populacje były zróżnicowane: od średniej równej 31,3% w badaniu *Carnovale 2021* [REDACTED].

Szczegółową charakterystykę demograficzną i kliniczną badanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 139. Tabela 140. Charakterystyka demograficzna i kliniczna osób w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie F/MF w wieku ≥ 12 lat; Carnovale 2021, CFFPR 2020, [redacted], Graeber 2021, [redacted].

Badanie	N	Liczba mężczyzn (%)	Wiek [lata]	Genotyp, n (%)	FEV1 [litry]	ppFEV1 [%]	ppFVC [%]	ppFEF ₇₅ [%]	BMI [kg/m ²]	Niewydolność trzustki, n (%)	CFRD, n (%)	Stosowane leki, n (%)	Stężenie jonów chlorokowych w pocie [mmol/l]	Stosowanie modulatorów CFTR w wywiadzie, n (%)	Dane mikrobiologiczne, n (%)	Oczekiwanie na przeszczerzenie płuc, n (%)	Wyjściowe stosowanie modulatorów CFTR, n (%)
Carnovale 2021	47	20 (42,5%)	Mediana: 32 (zakres: 17-52,6)	F/MF: 47 (100%)	bd.	Średnia: 31,3 (SD: 8,5)	Średnia: 47,6 (SD: 11,7)	Średnia: 13,1 (SD: 7,0)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Średnia: 20,7 (SD: 3,0) ▪ < 18,5: 10 (21,3%) ▪ 18,5-24,9: 34 (72,3%) ▪ ≥ 25: 3 (6,4%) 	47 (100%)	25 (53,2%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipertoniczna sól fizjologiczna – 41 (87,2%) ▪ Dornaza alfa – 33 (70,2%) ▪ Antybiotyki wziewne – 41 (87,2%) ▪ Leki rozszerzające oskrzela – 47 (100%) ▪ Azytromycyna – 29 (61,7%) ▪ Tlen – 9 (19,1%) 	Średnia: 97 (SD: 19,3)	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pseudomonas aeruginosa – 34 (72,3%) ▪ Staphylococcus aureus – 10 (21,3%) 	3 (6,8%)	bd.
CFFPR 2020	995	bd.	Średnia: 26,3	F/MF: 995 (100%)	bd.	Średnia: 65,7	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	2,9%	bd.	bd.	2,9%
Graeber 2021	55	21 (38%)*	Mediana: 19,9 (IQR: 14,7; 30,2)	F/MF: 55 (100%)	Mediana: 1,7 (IQR: 1,2; 2,4)	Mediana: 50,2 (IQR: 32,5; 74,0)	bd.	bd.	Mediana: 19,0 (IQR: 17,2; 20,4)	55 (100%)	bd.	bd.	Mediana: 103,5 (IQR: 93,8; 109,1)	0 (0%)	bd.	bd.	0 (0%)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	N	Liczba mężczyzn (%)	Wiek [lata]	Genotyp, n (%)	FEV1 [litry]	ppFEV1 [%]	ppFVC [%]	ppFEF ₂₅₋₇₅ [%]	BMI [kg/m ²]	Niewydolność CFRD, n (%)	Stosowane leki, n (%)	Stężenie jonów chlorkowych w pocie [mmol/l]	Stosowanie modulatorów CFTR w wywiadzie, n (%)	Dane mikrobiologiczne, n (%)	Oczekiwanie na przeszczepienie płuc, n (%)	Wyjściowe stosowanie modulatorów CFTR, n (%)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	N	Liczba mężczyzn (%)	Wiek [lata]	Genotyp, n (%)	FEV1 [litry]	ppFEV1 [%]	ppFVC [%]	ppFEF ₂₅₋₇₅ [%]	BMI [kg/m ²]	Niewydolność CFRD, n (%)	Stosowane leki, n (%)	Stężenie jonów chlorokowych w pocie [mmol/l]	Stosowanie modulatorów CFTR w wywiadzie, n (%)	Dane mikrobiologiczne, n (%)	Oczekiwanie na przeszczerpienie płuc, n (%)	Wyjściowe stosowanie modulatorów CFTR, n (%)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 W publikacji w rozdziale z wynikami podano inną wartość mediany wieku równą 30,5 lat (zakres: 17-57,6);

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

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

Pacjenci biorący udział w opisywanych badaniach stosowali leczenie w postaci skojarzenia eleksakaftoru, tezakaftoru oraz iwakaftoru. W próbach *Carnovale 2021* i *Graeber 2021* podano ich dokładne dawkowanie, z kolei nie sprecyzowano go w *CFFPR 2020*, [REDACTED]. Czas terapii był zróżnicowany – porównywano wyniki uzyskane przed jej rozpoczęciem do tych po 8-16 tygodniach (*Graeber 2021*), po 6 miesiącach (*Carnovale 2022*) [REDACTED], natomiast w badaniu *CFFPR 2020* zestawiono je z najbardziej aktualnymi danymi. Dane dotyczące stosowanych interwencji zawiera poniższa tabela.

Tabela 141. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie F/MF w wieku ≥ 12 lat; *Carnovale 2021*, *CFFPR 2020*, *Graeber 2021*, [REDACTED], [REDACTED].

Badanie	Oceniana interwencja
<i>Carnovale 2021</i>	Doustna terapia obejmująca 200 mg eleksakaftoru, 100 mg tezakaftoru oraz 150 mg iwakaftoru rano oraz 150 mg iwakaftoru wieczorem. Przez cały czas trwania badania pacjenci mogli kontynuować wcześniej stosowane leczenie. Oceniano wyniki uzyskiwane przez pacjentów po 1 oraz po 6 miesiącach terapii w porównaniu do danych początkowych (przed rozpoczęciem leczenia).
<i>CFFPR 2020</i>	VX-445/TEZ/IVA, nie sprecyzowano dawkowania W sposób retrospektywny porównywano wyniki uzyskane co najmniej 90 dni przed rozpoczęciem leczenia do najbardziej aktualnych wyników po leczeniu (średnia: 65,6 dni).
<i>Graeber 2021</i>	ELX (200 mg raz dziennie)/TEZ (100 mg raz dziennie)/IVA (150 mg co 12 godzin) W przypadku początkowego stosowania TEZ/IVA dawkowanie wynosiło odpowiednio 100 mg raz dziennie oraz 150 mg co 12 godzin. Oceniano wyniki uzyskiwane przez pacjentów po 8-16 tyg. terapii w porównaniu do wyników początkowych (przed rozpoczęciem leczenia).
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

12.4 Skuteczność kliniczna

W ramach poniższej oceny skuteczności stosowania ELX/TEZ/IVA w analizowanych badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej, jeśli badacze zaprezentowali informacje dla różnych okresów obserwacji w jednej próbie, opisywano najdłuższy dostępny w danym badaniu. Gdy w publikacji (w treści, w tabelach lub liczbowo na wykresie) podano także dane z wcześniejszych punktów czasowych, w niniejszym rozdziale przedstawiono je tylko w celach poglądowych.

12.4.1 Parametry funkcji płuc

Wszystkie uwzględnione badania przedstawiały dane dotyczące zmiany parametrów funkcji płuc w okresie obserwacji.

W badaniu *Carnovale 2021* średnia wyjściowa ppFEV1 wyniosła 31,3% (SD: 8,5%). Średnia bezwzględna zmiana po 6 miesiącach terapii zmiana osiągnęła istotną statystycznie wartość 14,16 (95% CI: 11,43; 16,89). Podobne różnice względem wartości wyjściowych stwierdzono w przypadku ppFVC oraz ppFEF₂₅₋₇₅. Poprawę ppFEV1 po 6 miesiącach leczenia zaobserwowano u wszystkich pacjentów, jednak miała ona różne nasilenie. U 6 (12,8%) chorych bezwzględna zmiana wartości tego wskaźnika wyniosła do 5%, u 13 osób (27,7%) zawierała się w przedziale 5,1-10%, u 10 (21,3%) w zakresie 10,1-15%, u 7 (14,9%) – 15,1-20%, natomiast u kolejnych 10 (21,3%) pacjentów wzrost ppFEV1 wyniósł > 20% względem wartości wyjściowej. Stwierdzono słabą dodatnią korelację, jednak nieistotną statystycznie ($r = 0,226$, $p = 0,127$), pomiędzy wyjściową wartością ppFEV1 a jej zmianą po okresie leczenia.

Dodatkowo przeprowadzono analizę w podgrupach według rodzaju mutacji typu MF. Wyróżniono dwie subpopulacje: GS1 (z ang. *genotype subgroup*) obejmującą chorych z mutacjami zmiany sensu (*missense*) i delecjami bez zmiany ramki odczytu (*in-frame*) ($n = 16$) oraz GS2, w której znaleźli się pacjenci z mutacjami prowadzącymi do braku produkcji białka CFTR ($n = 31$). Chorzy w podgrupie GS1 byli starsi niż w GS2 (mediana wieku: 37,5 lat vs 28,6 lat, $p = 0,028$), ale nie różnili się wyjściową wartością ppFEV1 ($p = 0,34$). W przypadku obu grup stwierdzono istotne zwiększenie wartości ppFEV1 po 1 i po 6 miesiącach leczenia, ale różnice między GS1 i GS2 nie były istotne statystycznie.

Podobne obserwacje zawarto w wynikach próby *CFFPR 2020*, w której średnia zmiana ppFEV1 wyniosła 10,9 (95% CI: 10,0; 11,8) po średnio 65 dniach leczenia.

Z kolei w badaniu *Graeber 2021* pacjenci charakteryzujący się początkowo wartością ppFEV1 o medianie 50,6% (IQR: 32,8%; 74,0%) po 8-16 tygodniach leczenia uzyskali wartość 74,1% (IQR: 45,7%; 95,3%), zmiana o 13,0 (IQR: 7,1; 21,5), $p < 0,001$. Podobną istotną zmianę stwierdzono w przypadku FEV1 wyrażonych w litrach.

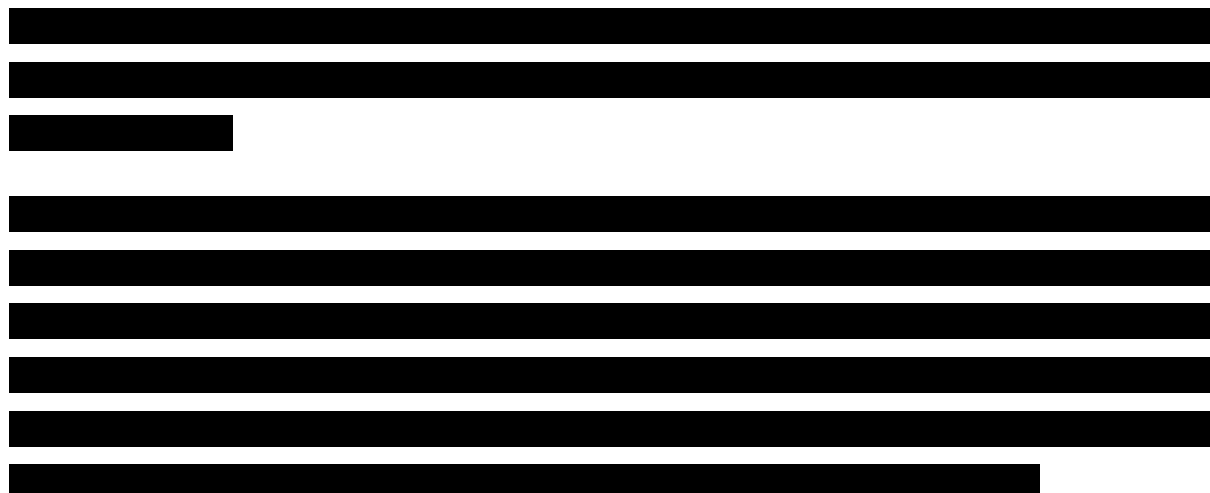


Tabela 142. Zmiany parametrów funkcji płuc; badania rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie F/MF w wieku ≥ 12 lat; *Carnovale 2021*, *CFFPR 2020*, *Graeber 2021*,

Badanie	Okres obserwacji w trakcie leczenia	Wartość początkowa	Wartość końcowa	Zmiana	Ocena istotności
FEV1 [litry]					
<i>Graeber 2021</i> N = 54	8-16 tyg.	Mediana: 1,8 (IQR: 1,2; 2,5)	Mediana: 2,4 (IQR: 1,6; 3,2)	Mediana: 0,5 (IQR: 0,3; 0,9)	$p < 0,001$
ppFEV1 [%]					
<i>Carnovale 2021</i>	1 mies.	Średnia: 31,3 (SD: 8,5)	bd.	Średnia: 10,69 (95% CI: 8,05; 13,33)	$p < 0,0001$
	6 mies.	Średnia: 31,3 (SD: 8,5)	bd.	Średnia: 14,16 (95% CI: 11,43; 16,89)	$p < 0,0001$
<i>CFFPR 2020</i>	Średnia: 65,6 dni	Średnia: 65,7	bd.	Średnia: 10,9 (95% CI: 10,0; 11,8), SD: 15,1	bd.
<i>Graeber 2021</i> N = 54	8-16 tyg.	Mediana: 50,6 (IQR: 32,8; 74,0)	Mediana: 74,1 (IQR: 45,7; 95,3)	Mediana: 13,0 (IQR: 7,1; 21,5)	$p < 0,001$

Badanie	Okres obserwacji w trakcie leczenia	Wartość początkowa	Wartość końcowa	Zmiana	Ocena istotności
ppFVC [%]					
<i>Carnovale 2021</i>	1 mies.	Średnia: 47,6 (SD: 11,7)	bd.	Średnia: 13,30 (95% CI: 9,92; 13,68)	p < 0,0001
	6 mies.	Średnia: 47,6 (SD: 11,7)	bd.	Średnia: 13,83 (95% CI: 10,41; 17,25)	p < 0,0001
ppFEF₂₅₋₇₅ [%]					
<i>Carnovale 2021</i>	1 mies.	Średnia: 13,1 (SD: 7,0)	bd.	Średnia: 7,00 (95% CI: 3,59; 10,41)	p < 0,0001
	6 mies.	Średnia: 13,1 (SD: 7,0)	bd.	Średnia: 11,39 (95% CI: 8,26; 14,51)	p < 0,0001

12.4.2 Test 6-minutowego marszu

Oceniony jedynie w próbie *Carnovale 2021* wpływ terapii ELX/TEZ/IVA na przebyty dystans w trakcie testu 6-minutowego marszu wykazał istotną poprawę. Średnia wyjściowa wartość 510,6 m wzrosła do 544,4 m po 6 miesiącach leczenia, p = 0,0011.

Tabela 143. Zmiany wartości przebytego dystansu w trakcie testu 6-minutowego marszu; badania rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie F/MF w wieku ≥12 lat; *Carnovale 2021*.

Badanie	Okres obserwacji w trakcie leczenia	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD)	Zmiana	Ocena istotności
6MWD [m]					
<i>Carnovale 2021</i>	1 mies.	510,6 (79,0)	552,5 (76,0)	bd.	p = 0,0043
	6 mies.	510,6 (79,0)	544,4 (75,3)	bd.	p = 0,0011

12.4.3 Wskaźnik masy ciała

W każdej próbie stwierdzono wzrost BMI (z wyjątkiem *CFFPR 2020*, w której nie przedstawiono danych na ten temat).

U uczestników badania *Carnovale 2021* jego wyjściowa wartość wyniosła średnio 20,5 kg/m², natomiast po 6 miesiącach leczenia – 22,3 kg/m², p < 0,0001. Dodatkowo BMI po 6 miesiącach leczenia u 8 z 10 pacjentów o początkowo nieodpowiednio niskiej wartości (< 18,5 kg/m²) zwiększyło się do prawidłowego zakresu (18,5-24,9 kg/m²), natomiast 2 pozostałe osoby uzyskały wartość wskazującą na nadwagę

(≥ 25 kg/m²). W przeprowadzonej ocenie według podtypu mutacji MF nie stwierdzono wyjściowych różnic między grupami, a wyniki były zgodne z główną analizą.

Z kolei w próbie Graeber 2021 stwierdzono istotny wzrost o wartość mediany 1,1 (IQR: 0,4; 1,9) z początkowej wartości 19,1 (IQR: 17,3; 20,5) do 20,1 (IQR: 18,3; 21,7), $p < 0,001$.

Tabela 144. Zmiany wartości BMI; badania rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie F/MF w wieku ≥ 12 lat; Carnovale 2021, Graeber 2021, [REDACTED], [REDACTED].

Badanie	Okres obserwacji w trakcie leczenia	Wartość początkowa	Wartość końcowa	Zmiana	Ocena istotności
BMI [kg/m²]					
Carnovale 2021	1 mies.	Średnia: 20,5 (SD: 3,0) ¹	Średnia: 21,1 (SD: 3,1) ²	bd.	$p = 0,00005$
	6 mies.	Średnia: 20,5 (SD: 3,0) ¹	Średnia: 22,3 (SD: 3,2) ³	bd.	$p < 0,0001^4$
Graeber 2021 N = 54	8-16 tyg.	Mediana: 19,1 (IQR: 17,3; 20,5)	Mediana: 20,1 (IQR: 18,3; 21,7)	Mediana: 1,1 (IQR: 0,4; 1,9)	$p < 0,001$
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BMI z-score [kg/m²]					
[REDACTED] ⁵	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1 W publikacji w tabeli z charakterystyką populacji i w rozdziale dotyczącym zmian BMI podano inną średnią wyjściową wartość BMI równą 20,7 kg/m².

2 W publikacji w rozdziale dotyczącym zmian BMI podano inną średnią wartość po 1 miesiącu leczenia równą 21,4 (SD: 3,0) kg/m².

3 W publikacji w rozdziale dotyczącym zmian BMI podano inną średnią wartość po 6 miesiącach leczenia równą 22,6 (SD: 3,1) kg/m².

4 W publikacji w rozdziale dotyczącym zmian BMI podano inną wartość p dla porównania po 6 miesiącach leczenia vs na początku terapii równą $< 0,00001$.

5 Obliczono dla populacji w wyjściowym wieku ≤ 20 lat.

12.4.4 Stężenie jonów chlorkowych w pocie

W badaniu *Carnovale 2021* wyjściowe stężenie jonów chlorkowych w pocie uległo znaczącej redukcji. Wartość początkowa wynosiła 91,1 mmol/L, natomiast po 6 miesiącach zmniejszyła się do 46,2 mmol/L ($p < 0,0001$). Stwierdzono słabą ujemną, nieistotną statystycznie korelację pomiędzy zmianą stężenia jonów chlorkowych w pocie a zmianą wartości ppFEV1 w wyniku leczenia ($r = -0,066$, $p = 0,77$). Zmianę stężenia jonów chlorkowych w pocie przeanalizowano dodatkowo w podgrupach według podtypu mutacji MF – wyniki nie różniły się między sobą i były spójne z główną analizą.

Z kolei w próbie *Graeber 2021* zaobserwowano redukcję o medianę 48,5 (IQR: 34,1; 65,3) mmol/l z początkowego stężenia 103,5 (IQR: 93,8; 109,1) mmol/l do 50,0 (IQR: 37,9; 66,4) mmol/l po 8-16 tygodniach leczenia, a zmiana ta była istotna statystycznie ($p < 0,001$).

Tabela 145. Zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie; badania rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie F/MF w wieku ≥ 12 lat; *Carnovale 2021*, *Graeber 2021*.

Badanie	Okres obserwacji w trakcie leczenia	Wartość początkowa	Wartość końcowa	Zmiana	Ocena istotności
Stężenie jonów chlorkowych w pocie [mmol/l]					
<i>Carnovale 2021</i>	1 mies.	Średnia: 91,1 (SD: 19,3)	Średnia: 52,0 (SD: 28,3)	bd.	$p < 0,0001^1$
	6 mies.	Średnia: 91,1 (SD: 19,3)	Średnia: 46,2 (SD: 24,3)	bd.	$p < 0,0001$
<i>Graeber 2021</i>	8-16 tyg.	Mediana: 103,5 (IQR: 93,8; 109,1)	Mediana: 50,0 (IQR: 37,9; 66,4)	Mediana: -48,5 (IQR: -65,3; -34,1)	$p < 0,001$

1 W publikacji w rozdziale dotyczącym zmian stężenia jonów chlorkowych podano inną wartość p dla porównania po 1 miesiącu leczenia vs na początku terapii równą $< 0,00001$.

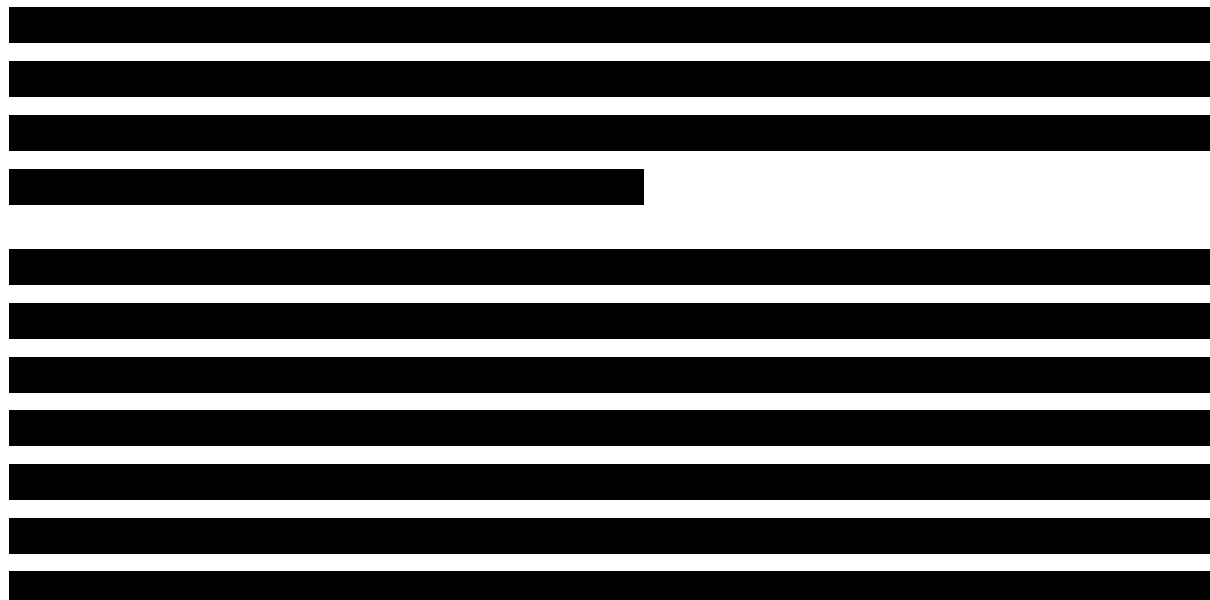
12.4.5 Antybiotykoterapia i zaostrzenia płucne

Leczenie ELX/TEZ/IVA w ramach badania *Carnovale 2021* znacząco zmniejszyło konieczność stosowania dożylniej antybiotykoterapii. W okresie 12 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie terapii u 47 uczestników badania stwierdzono łącznie 227 przypadków zaostrzeń płucnych, spośród których 79 wymagało podaży antybiotyków i.v. Dane po 6-miesięcznym czasie obserwacji w ujęciu rocznym (*annualised*) wskazały na 77% redukcję występowania zaostrzeń płucnych. Tylko u jednego pacjenta zastosowano cykl

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

dożylnej antybiotykoterapii, natomiast u 30 osób (63,8%) nie wystąpił ani jeden epizod zaostrzenia podczas trwania badania.



Przedstawiono natomiast wyniki dodatkowej analizy w populacji F/MF z dostępnymi danymi z okresu 5 lat poprzedzających rozpoczęcie leczenia (N = 3456). Odsetek pacjentów z co najmniej jednym zaostrzeniem płucnym wynosił kolejno 40,68%, 43,69%, 45,20%, 47,48% i 46,79% natomiast po 1 roku stosowania skojarzenia ELX/TEZ/IVA zmniejszył się on do wartości 9,81%. Odpowiadająca średnia liczba zaostrzeń to 0,74, 0,85, 0,88, 0,95 i 0,99 na pacjenta, która uległa redukcji do 0,14. Zmiany te były zgodne z zaobserwowanymi w populacji ogólnej.

12.4.6 Domena oddechowa CFQ-R

Wyłącznie w próbie *Carnovale 2021* przedstawiono wyniki dotyczące zmiany wartości oceny domeny oddechowej CFQ-R w okresie obserwacji. W wyniku leczenia stwierdzono istotną poprawę. Po 1 miesiącu terapii z wyjściowej mediany równej 55,5 (zakres: 22,2-83,3) wzrosła ona o średnio 27,8 (95% CI: 12,8; 42,8) do 83,3 (zakres: 50-100), $p < 0,00001$, natomiast po 6 miesiącach leczenia wzrost wyniósł średnio 36,0 (95% CI: 21,9; 50,1) do wartości 91,6 (zakres: 61,1-100), $p < 0,00001$.

[Redacted text block]

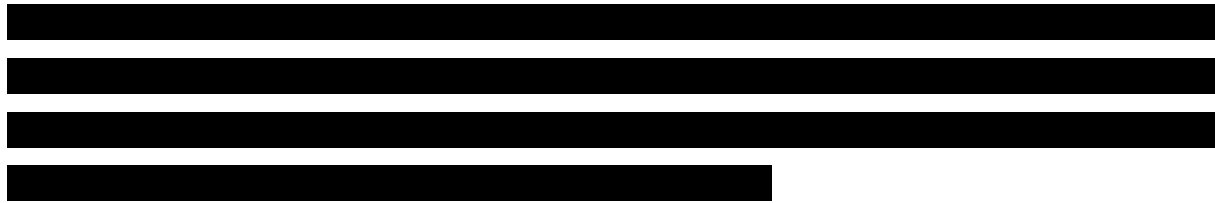
12.5 Bezpieczeństwo

W badaniu *Carnovale 2021* nie stwierdzono zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, które prowadziłyby do przerwania terapii. Żaden pacjent nie zrezygnował z leczenia. Nie zaobserwowano istotnych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (biochemicznych, hematologicznych, układu krzepnięcia, próbach wątrobowych, analizie moczu), parametrach życiowych ani badaniu fizykalnym związanych ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA. W trakcie trwania badania nie wystąpił żaden zgon.

[Redacted text block]

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR



Dane dotyczące punktów końcowych bezpieczeństwa z badań *CFPR 2020*, *Graeber 2021* [redacted] nie były dostępne.

13 Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs TEZ + IVA + SoC lub IVA + SoC; populacja heterozygot F/RF oraz F/G w wieku ≥12 lat – porównanie bezpośrednie

13.1 Opis metodyki włączonych badań

W ramach porównania terapii trójlekowej ELX/TEZ/IVA z terapią dwulekową (TEZ/IVA) lub terapią jednolekową (IVA), w populacji chorych w wieku 12 lat lub więcej, o genotypie F/RF lub F/G uwzględniono jedno badanie kliniczne – próbę *AURORA F/RF F/G (VX18-445-104)*, opisaną w publikacji *Barry 2021*. Badanie to było próbą kliniczną 3 fazy, randomizowaną z podwójnym zaślepieniem, prowadzoną w 96 ośrodkach na terenie Ameryki Północnej, Europy oraz Australii. Podsumowanie metodyki badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 147. Charakterystyka metodyki badania *AURORA F/RF F/G*; populacja F/RF oraz F/G w wieku ≥12 lat.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>AURORA F/RF F/G (VX18-445-104, Barry 2021)</i>	<i>superiority</i>	IIA 5/5 (R:2;B:2;W:1)	4 tyg. <i>run-in</i> + 8 tyg. leczenia + 4 tygodnie dodatkowej obserwacji w kierunku bezpieczeństwa [^]	tak	131 vs 122	mITT	96 (Am. Płn., Europa, Australia)	Vertex Pharmaceuticals Incorporated

[^] w celu zapewnienia porównywalnych warunków początkowych badania, przed rozpoczęciem właściwego leczenia ocenianego w próbie chorzy o genotypie F/RF otrzymywali wstępnie terapię dwulekową TEZ/IVA przez 4 tygodnie, a chorzy o genotypie F/G terapię IVA (*run-in*);

Badanie *AURORA F/RF F/G (VX18-445-104)* było 8-tygodniowym podwójnie zaślepieniem, RCT z aktywną kontrolą, zaprojektowanym w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności ELX/TEZ/IVA u pacjentów z mukowiscydozą w wieku ≥12 lat, którzy są heterozygotyczni pod względem F508del-CFTR z mutacją bramkowania lub rezidualną funkcją drugiego allelu (genotypy F/G i F/RF). Badanie zostało zaprojektowane w celu oceny dodatkowych korzyści ELX/TEZ/IVA w stosunku do obecnego standardu opieki dla każdej populacji: IVA dla F/G (w tym F/R117H) i TEZ/IVA dla F/RF. Badanie składało się z 4-tygodniowego otwartego okresu wstępnego (*run-in*), podczas którego pacjenci otrzymywali IVA lub TEZ/IVA w zależności od genotypu (odpowiednio F/G i F/RF). Po zakończeniu fazy wstępnej pacjentów przydzielono losowo (1:1) do 8 tygodni leczenia za pomocą ELX/TEZ/IVA (N = 132) lub terapii aktywnej kontroli (IVA dla pacjentów

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

F/G [N = 45] lub TEZ /IVA dla pacjentów z F/RF [N = 81]). Sponsorem badania była firma *Vertex Pharmaceuticals Incorporated*

Głównym punktem końcowym badania była zmiana ppFEV1 po 8 tygodniach leczenia w stosunku do wartości wyjściowej w grupie chorych otrzymujących terapię ELX/TEZ/IVA. Kluczowymi dodatkowymi punktami końcowymi (ocenianymi hierarchicznie) były zmiany od wartości wyjściowej po 8 tygodniach leczenia w stężeniu jonów chlorkowych w pocie w grupie ELX/TEZ/IVA, a także różnice pomiędzy grupą ELX/TEZ/IVA a grupą kontrolną w zmianie ppFEV1 oraz zmianie stężenia jonów chlorkowych w pocie, po 8 tygodniach leczenia. Dodatkowo oceniano również zmiany od wartości wyjściowej domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R, oraz bezpieczeństwo stosowanych terapii. W ramach analizy post-hoc, oceniono również odsetek pacjentów uzyskujących stężenie chlorków w pocie < 60 mmol/l oraz < 30 mmol/l.

Analizę skuteczności oraz bezpieczeństwa prowadzono wśród pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przepisanej terapii. Zmiany od wartości wyjściowej danego parametru wewnątrz ocenianych grup szacowano w modelu efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów (MMRM, z ang. *mixed effects model for repeated measures*), z grupą leczenia, wizytą oraz interakcją tych dwóch czynników jako parametrami stałymi (ang. *fixed effects*), jak również wyjściową wartością ppFEV1, wyjściową wartością stężenia chlorków w pocie oraz grupą komparatora (IVA vs TEZ/IVA) jako współzmiennymi (ang. *covariates*). Główne oraz dodatkowe punkty końcowe testowano hierarchicznie, aby zachować przyjęty ogólny poziom istotności $p = 0,05$. W ramach analizy wykonano również analizy w podgrupach, w tym w populacji chorych z genotypem F/G oraz F/RF – analizy w podgrupach, poza analizą głównego punktu końcowego, miały charakter *post-hoc*.

W tabeli poniżej zamieszczono informacje o przepływie pacjentów w badaniu AURORA F/RF F/G.

Tabela 148. Przepływ chorych w badaniu AURORA F/RF F/G; populacja F/RF oraz F/G w wieku ≥ 12 lat.

Etap badania	Uwzględnieni pacjenci	Wykluczeni pacjenci na danym etapie
Skryning	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 300 chorych poddano skryningowi 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 29 (9,7%) pacjentów zostało wykluczonych w wyniku niespełnienia warunków skryningu
Okres wstępny „run in”	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 271 (90,3%) otrzymało leczenie w ramach fazy wstępnej: • 103 (38,0%) otrzymało IVA (populacja F/G) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 10 (3,7%) pacjentów zakończyło przedwcześnie fazę wstępną: • 2 (0,7%) z powodu AEs • 1 (0,4%) z powodu odmowy dalszego leczenia

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Etap badania	Uwzględnieni pacjenci	Wykluczeni pacjenci na danym etapie
	<ul style="list-style-type: none"> 168 (62,0%) otrzymało TEZ/IVA (populacja F/RF) 	<ul style="list-style-type: none"> 1 (0,4%) z powodu niespełnienia kryteriów włączenia 6 (2,2%) z innych przyczyn
Randomizacja	<ul style="list-style-type: none"> 259 (86,3%) pacjentów zostało poddanych randomizacji 	<ul style="list-style-type: none"> 2 (0,7%) pacjentów zakończyło badanie przed randomizacją: <ul style="list-style-type: none"> 1 (0,3%) z powodu AEs 1 (0,3%) z innych przyczyn
Pacjenci poddani randomizacji którzy otrzymali leczenie	<ul style="list-style-type: none"> 258 (99,6%) pacjentów otrzymało leczenie: <ul style="list-style-type: none"> 132 (51,2%) do grupy ELX/TEZ/IVA 126 (48,8%) do grupy aktywnej kontroli (IVA lub TEZ/IVA) 	<ul style="list-style-type: none"> 1 (0,3%) pacjent nie otrzymał leczenia
Planowe ukończenie leczenia	<ul style="list-style-type: none"> 253 (97,1%) pacjentów ukończyło planowo leczenie: <ul style="list-style-type: none"> 131 (50,8%) w grupie ELX/TEZ/IVA 122 (47,3%) w grupie aktywnej kontroli 	<ul style="list-style-type: none"> 5 (1,9%) pacjentów zakończyło leczenie przedwcześnie: <ul style="list-style-type: none"> 1 (0,4%) w grupie ELX/TEZ/IVA z powodu AEs 4 (1,6%) w grupie aktywnej kontroli z powodu: AEs (n = 2 [0,8%]), decyzji lekarza (n = 1 [0,4%]) oraz z powodu ciąży (n = 1 [0,4%])

W badaniu *AURORA F/RF F/G* na etapie skryningu uwzględniono 300 pacjentów i na tym etapie 29 (9,7%) zostało wykluczonych z powodu niespełnienia kryteriów włączenia. Pozostałe 271 (90,3%) pacjentów zostało zakwalifikowanych do okresu wstępnego badania („run-in”): 103 (38,0%) chorych otrzymało leczenie IVA w tej fazie, natomiast pozostałe 168 (62,0%) pacjentów otrzymało terapię dwulekową TEZ/IVA. Na etapie fazy wstępnej badania wykluczono dalszych 10 (3,7%) chorych: 2 (0,7%) z powodu AEs, po 1 (0,4%) z powodu odmowy dalszego leczenia oraz niespełnienia kryteriów włączenia, oraz 6 (2,2%) z innych przyczyn. Fazę wstępną ukończyło więc 261 (87,0%) chorych, przy czym kolejnych 2 (0,7%) zakończyło badanie przed randomizacją: 1 (0,3%) z powodu AEs oraz 1 (0,3%) z innych przyczyn. Randomizacji poddano więc 259 (86,3%) pacjentów, ale 1 (0,3%) ostatecznie nie otrzymał przepisanej dawki leczenia, w związku z czym grupa pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przepisanej dawki leczenia liczyła 258 (99,6%) chorych: 132 (51,2%) przydzielono do grupy ELX/TEZ/IVA, natomiast 126 (48,8%) do grupy aktywnej kontroli (IVA lub TEZ/IVA, w zależności od genotypu, F/G vs F/RF). Badanie zakończyło przedwcześnie łącznie 5 (1,9%) chorych: 1 (0,4%) w grupie ELX/TEZ/IVA (z powodu AEs), oraz 4 (1,6%) w grupie kontrolnej: 2 (0,8%) z powodu wystąpienia AEs, 1 (0,4%) w wyniku decyzji lekarza oraz 1 (0,4%) z powodu ciąży.

Badanie *AURORA F/RF F/G* było randomizowaną próbą kliniczną i autorzy przedstawili opis procesu randomizacji, a także opisali badanie jako podwójnie zaślepienie i przedstawili przepływ pacjentów w ramach badania – w związku z tym, badanie uzyskało 5/5 punktów w ocenie jakości w skali Jadad. Przeprowadzono również ocenę ryzyka pojawienia się błędów systematycznych w badaniu, którą wykonano przy pomocy narzędzia RoB2 opracowanego przez organizację Cochrane Collaboration. Wyniki oceny RoB2 podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 149. Podsumowanie oceny RoB2 badania *AURORA F/RF F/G*; populacja F/RF oraz F/G w wieku ≥ 12 lat.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Zmiana należnej wartości FEV1 (ppFEV1)	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
Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

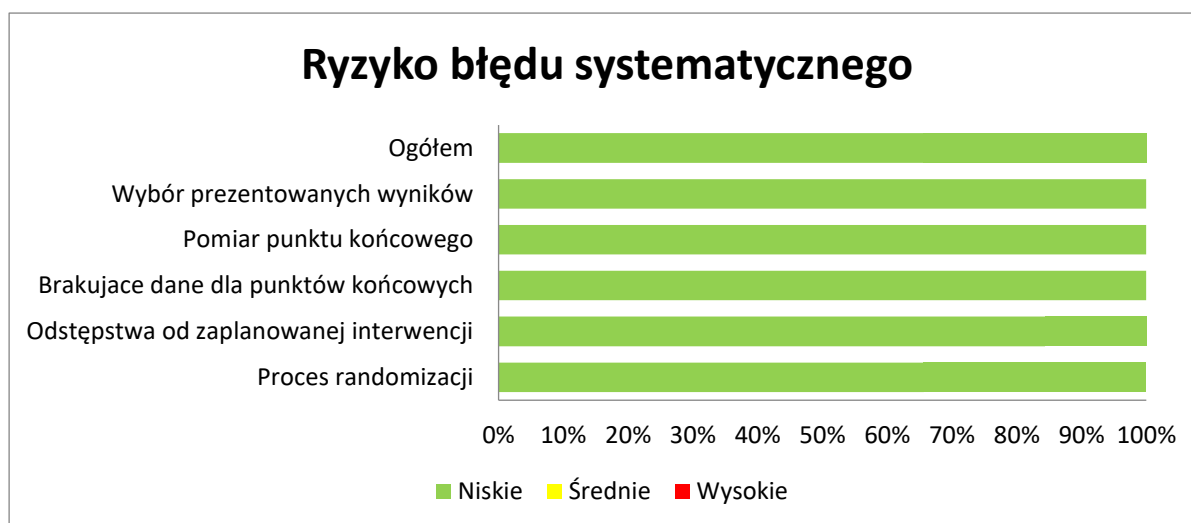
W badaniu randomizację przeprowadzono w oparciu o interaktywny system internetowy, utrzymując zaślepienie względem przydziału pacjentów do leczenia zarówno dla samych pacjentów i pracowników medycznych, jak również dla pracowników firmy Vertex, będącej sponsorem badania. Randomizację wykonano w stosunku 1:1, wprowadzając stratyfikację względem leczenia stosowanego w ramach aktywnej kontroli (IVA vs TEZ/IVA), wartości wyjściowej ppFEV1 ($<70\%$ vs $\geq 70\%$) oraz zawartości chlorków w pocie (<30 mmol/l vs ≥ 30 mmol/l). Z uwagi na powyższe, zastosowaną procedurę randomizacji uznano za poprawną, a ryzyko błędu systematycznego wynikające z procesu randomizacji oceniono jako niskie. W badaniu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leczenia, a więc w populacji *per-protocol* – jednak z uwagi na fakt, że faktycznie populacja ta stanowiła 99,6% populacji ITT (czyli wszystkich pacjentów poddanych randomizacji), uznano ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od zaplanowanej interwencji jako niskie. Podobnie jako niskie uznano ryzyko wynikające z brakujących danych dla ocenianych punktów końcowych – w każdym oceniana populacja stanowiła $>88\%$ populacji poddanej randomizacji, która otrzymała leczenie. Wartość ppFEV1 wyznaczano w oparciu o standardowe metody

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

spirometryczne, podobnie pomiar stężenia chlorku w pocie był wykonywany w oparciu o standardowe metody laboratoryjne, a ocenę objawów ze strony układu oddechowego oparto na zwalidowanym kwestionariuszu CFQ-R – w związku z tym, oraz faktem, że pomiary były prowadzone tak samo w obu analizowanych grupach, ryzyko błędu systematycznego wynikające ze sposobu pomiaru punktu końcowego uznano za niskie. W żadnym z raportowanych punktów końcowych nie stwierdzono, by dane były prezentowane wybiórczo, więc ryzyko błędu systematycznego wynikające z selekcji raportowanego wyniku uznano za niskie. Biorąc pod uwagę niskie ryzyko pojawienia się błędu systematycznego w każdej z rozpatrywanych domen, ogólnie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu AURORA F/RF F/G uznano za niskie. Podsumowanie oceny RoB2 przedstawiono dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 65. Podsumowanie oceny RoB2 badania AURORA F/RF F/G; populacja F/RF oraz F/G w wieku ≥ 12 lat.



13.2 Charakterystyka włączonej populacji

13.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W tabeli poniżej zebrano szczegółowe kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów do badania AURORA F/RF F/G.

Tabela 150. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów przyjęte w badaniu AURORA F/RF F/G; populacja F/RF oraz F/G w wieku ≥ 12 lat.

Kryteria	Opis kryteriów
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek 12 lat lub więcej ▪ Potwierdzona diagnoza mukowiscydozy

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Kryteria	Opis kryteriów
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ustabilizowana mukowiscydoza w ocenie lekarza ▪ Genotyp heterozygotyczny dla Phe508del-CFTR i mutacja bramkująca (<i>Phe508del-gating</i>, F/G) lub funkcji rezydualnej (<i>Phe508del-residual function</i>, F/RF) [w regionie, w którym dany genotyp i grupa wiekowa były zatwierdzonymi wskazaniami do leczenia iwakaftorem i/lub tezakaftorem-iwakaftorem] ▪ ppFEV₁ ≥40% do ≤90% podczas skryningu, 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>) ▪ zdolność do wytworzenia odpowiedniej (wystarczającej ilości) próbki potu 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
Kryteria wykluczenia	<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 narządów 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 <i>in situ</i> w stadium 0 (przy braku nawrotu tych nowotworów w ciągu ostatnich 5 lat) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych: <ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina < 10 g/dl • Całkowita bilirubina ≥2 × GGN • Aktywność ALT, AST, GGTP oraz ALP ≥3 × 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 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>). W przypadku pacjentów z dodatnim posiewem w wywiadzie konieczne potwierdzenie: braku dodatniego wyniku posiewu z dróg oddechowych w kierunku tych drobnoustrojów w ciągu 12 miesięcy przed podpisaniem zgody na udział w badaniu; wykonanie ≥2 posiewów z dróg oddechowych na obecność takich drobnoustrojów w ciągu 12 miesięcy przed podpisaniem zgody na udział w badaniu, przy czym pierwszy i ostatni wykonane w odstępie ≥3 miesięcy, a ostatni w ciągu 6 miesięcy przed datą zgody na udział w badaniu ▪ Ostre schorzenia nie związane z mukowiscydozą (np. niezżyt żołądka i jelit) w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką terapii analizowanych w badaniu ▪ 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)

Kryteria	Opis kryteriów
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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

Do badania *AURORA F/RF F/G* włączono chorych na potwierdzoną i ustabilizowaną mukowiscydozę w wieku 12 lat lub więcej, z genotypem F/G lub F/RF (heterozygoty względem genu *CFTR* – obecna delecja Phe508del w jednym allelu, oraz odpowiednio obecność mutacji bramkującej lub mutacja funkcji rezydualnej w drugim allelu). Wymagano, by pacjenci kwalifikowani do badania mieli odpowiednią czynność płuc, wyrażoną przez wartość należną FEV1 (ppFEV1) wyznaczaną dla danej płci, wieku oraz wzrostu w zakresie od 40% do 90%. Pacjenci włączani do badania musieli również spełniać szereg wymogów formalnych: wyrazić zgodę na udział w badaniu oraz gotowość przestrzegania warunków protokołu badania, a także wyrazić gotowość do pozostania na ustalonym przed badaniem schemacie leczenia, stanowiącym standardową terapię – dodatkowo, z uwagi na konieczność ustalenia wyjściowej zawartości chlorków w pocie, pacjenci musieli być w stanie pomyślnie przejść badanie tego parametru, a więc włączono jedynie tych chorych, którzy byli w stanie wytworzyć odpowiednią ilość potu do przeprowadzenia tego badania.

Głównymi przyczynami dyskwalifikującymi pacjentów w badaniu były choroby współistniejące i stany zdrowotne, które mogły narażać pacjenta na szkodliwe efekty podczas udziału w badaniu, lub zaburzać oceniane parametry – również nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, świadczące o upośledzeniu czynności układu krwiotwórczego, wątroby bądź nerek stanowiły kryterium wykluczające udział w badaniu. Pacjenci z ostrymi objawami ze strony układu oddechowego lub potwierdzonymi infekcjami w krótkim okresie przed badaniem również nie mogli w nim uczestniczyć, dodatkowo zabroniono również udziału pacjentom otrzymującym zabronione protokołem badania leki w zdefiniowanym oknie czasowym przed przyjęciem pierwszej dawki terapii ocenianej w badaniu. Ciąża lub karmienie piersią również skutkowało wykluczeniem z badania. Dodatkowo, w badaniu nie mogły uczestniczyć osoby, które jednocześnie pełniły funkcję w personelu organizującym przebieg badania, a także członkowie rodzin takich osób.

13.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej zebrano charakterystyki wyjściowe pacjentów, a także wyjściowe wartości parametrów rozpatrywanych jako punkty końcowe w badaniu *AURORA F/RF F/G*. Prezentowane dane dotyczyły głównie całej ocenianej populacji, choć dla części charakterystyk przedstawiono również wyniki dla pacjentów wyróżnionych względem genotypu (F/G oraz F/RF).

Tabela 151. Zestawienie wyjściowych charakterystyk oraz ocenianych parametrów w badaniu *AURORA F/RF F/G*; populacja F/RF oraz F/G w wieku ≥ 12 lat.

Charakterystyka	Ogółem		F/G		F/RF	
	ELX/TEZ/IVA+IV A+SoC N = 132	TEZ/IVA lub IVA +SoC N = 126	ELX/TEZ/IVA+IV A+SoC N = 50	IVA+SoC N = 45	ELX/TEZ/IVA+IV A+SoC N = 82	TEZ/IVA+SoC N = 81
Płeć, n (%)						
Mężczyźni	65 (49,2%)	65 (51,6%)	28 (56,0%)	28 (62,2%)	37 (45,1%)	37 (45,7%)
Kobiety	67 (50,8%)	61 (48,4%)	22 (44,0%)	17 (37,8%)	45 (54,9%)	44 (54,3%)
Wiek						
Średnia (SD) [lata]	37,7 (14,7)	37,6 (14,3)	33,5 (13,8)	30,8 (11,2)	40,2 (14,7)	41,5 (14,4)
12- <18 lat, n (%)	15 (11,4%)	9 (7,1%)	8 (16,0%)	6 (13,3%)	7 (8,5%)	3 (3,7%)
≥ 18 lat, n (%)	117 (88,6%)	117 (92,9%)	42 (84,0%)	39 (86,7%)	75 (91,5%)	78 (96,3%)
Region geograficzny						
Ameryka Północna	49 (37,1%)	48 (38,1%)	19 (38,0%)	20 (44,4%)	30 (36,6%)	28 (34,6%)
Europa	70 (53,0%)	64 (50,8%)	31 (62,0%)	25 (55,6%)	52 (63,4%)	53 (65,4%)
Australia	13 (9,8%)	14 (11,1%)				
Genotyp, n (%)						
F/G	50 (37,9%)	45 (35,7%)	50 (100%)	45 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
F/RF	82 (62,1%)	81 (64,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	82 (100%)	50 (100%)
Wyjściowe wartości ocenianych parametrów klinicznych						
ppFEV1, średnia (SD) [%]	67,1 (15,7)	68,1 (16,4)	66,0 (14,8)	68,1 (16,6)	67,8 (16,3)	68,1 (16,4)
ppFEV1 <40%	2 (1,5%)	2 (1,6%)	1 (2,0%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	2 (2,5%)
ppFEV1 40%- <70%	70 (53,0%)	63 (50,0%)	27 (54,0%)	25 (55,6%)	43 (52,4%)	38 (46,9%)
ppFEV1 70%- $\leq 90\%$	53 (40,2%)	52 (41,3%)	22 (44,0%)	18 (40,0%)	31 (37,8%)	34 (42,0%)
ppFEV1 >90%	7 (5,3%)	9 (7,1%)	0 (0,0%)	2 (4,4%)	7 (8,5%)	7 (8,6%)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Charakterystyka	Ogółem		F/G		F/RF	
	ELX/TEZ/IVA+IV A+SoC N = 132	TEZ/IVA lub IVA +SoC N = 126	ELX/TEZ/IVA+IV A+SoC N = 50	IVA+SoC N = 45	ELX/TEZ/IVA+IV A+SoC N = 82	TEZ/IVA+SoC N = 81
Zawartość chlorku w pocie, średnia (SD) [mmol/l]	59,5 (27,0)	56,4 (25,5)	50,9 (23,3)	47,6 (19,1)	64,7 (27,9)	61,4 (27,3)
CFQ-R RD, średnia (SD) [punkty]	76,5 (16,6)	77,3 (15,8)	76,3 (16,4)	75,8 (17,6)	76,7 (16,9)	78,1 (14,7)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	24,07 (4,72)	24,05 (4,71)	23,71 (3,76)	22,91 (3,39)	24,29 (5,23)	24,68 (5,22)
Hiszpańskie/Latynoskie pochodzenie etniczne, n (%)						
Hiszpańskie lub laty- noskie	5 (3,8%)	4 (3,2%)				
Inne niż hiszpańskie lub latynoskie	117 (88,6%)	114 (90,5%)			-	
Brak informacji	10 (7,6%)	8 (6,3%)				
Rasa lub grupa etniczna, n (%)						
Biała	122 (92,4%)	111 (88,1%)				
Czarna	0 (0,0%)	2 (1,6%)				
Natywni amerykańanie lub mieszkańcy Ala- ski	0 (0,0%)	1 (0,8%)			-	
Inne	1 (0,8%)	4 (3,2%)				
Brak informacji	9 (6,8%)	9 (7,1%)				
Zakażenie pałeczką ropy błękitnej (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>) w ciągu 2 lat przed skryningiem, n (%)						
Obecne	79 (59,8%)	74 (58,7%)				
Brak	53 (40,2%)	52 (41,3%)			-	
Wcześniejsze stosowanie leków modulujących CFTR, n (%)						
IVA	37 (28,0%)	39 (31,0%)				
TEZ/IVA	26 (19,7%)	20 (15,9%)			-	
Wcześniejsze stosowanie dornazy alfa, n (%)						
Tak	69 (52,3%)	66 (52,4%)				
Nie	63 (47,7%)	60 (47,6%)			-	
Wcześniejsze stosowanie azytromycyny, n (%)						
Tak	57 (43,2%)	57 (45,2%)				
Nie	75 (56,8%)	69 (54,8%)			-	
Wcześniejsze stosowanie wziewnych antybiotyków, n (%)						
Tak	49 (37,1%)	56 (44,4%)				-

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Charakterystyka	Ogółem		F/G		F/RF	
	ELX/TEZ/IVA+IV A+SoC N = 132	TEZ/IVA lub IVA +SoC N = 126	ELX/TEZ/IVA+IV A+SoC N = 50	IVA+SoC N = 45	ELX/TEZ/IVA+IV A+SoC N = 82	TEZ/IVA+SoC N = 81
Nie	83 (62,9%)	70 (55,6%)				
Wcześniejsze stosowanie jakichkolwiek leków rozkurczających oskrzela, n (%)						
Tak	113 (85,6%)	111 (88,1%)				
Nie	19 (14,4%)	15 (11,9%)				
Wcześniejsze stosowanie wziewnych leków rozkurczających oskrzela, n (%)						
Tak	111 (84,1%)	108 (85,7%)				
Nie	21 (15,9%)	18 (14,3%)				
Wcześniejsze stosowanie wziewnych roztworów soli fizjologicznej, n (%)						
Tak	57 (43,2%)	54 (42,9%)				
Nie	75 (56,8%)	72 (57,1%)				
BMI należne dla wieku						
Średni z-score (SD) w populacji pacjen- tów ≤20 lat	-0,08 (1,11) n = 18	-0,16 (0,74) n = 14				

W badaniu *AURORA F/RF F/G*, w całej analizowanej populacji rozkład płci był w miarę równomierny pomiędzy ocenianymi ramionami, podobnie wśród pacjentów wyróżnionych w ramach populacji F/RF – w przypadku chorych z genotypem F/G obserwowano jednak wyższy odsetek mężczyzn w ramieniu kontrolnym (IVA+SoC w przypadku tej podgrupy) w porównaniu do ramienia interwencji (62% vs 56%). Ogółem, średnia wieku osób uwzględnionych w badaniu wynosiła około 38 lat, choć w podgrupie o genotypie F/G dominowali wyraźnie młodsi pacjenci (około 31-34 lata), natomiast w podgrupie F/RF – starsi (około 40-42 lata). Większość ocenianych pacjentów (>88%) stanowiły osoby dorosłe (18 i więcej lat). Około połowa pacjentów biorących udział w badaniu *AURORA F/RF F/G* pochodziła z krajów europejskich.

Wyjściowe wartości ocenianych parametrów klinicznych w całej analizowanej populacji były zbliżone pomiędzy grupą interwencji, a grupą aktywnej kontroli – różnice w balansie tych charakterystyk obserwowano jednak w obrębie podgrup wyróżnionych względem genotypu, szczególnie w zakresie zawartości chlorku w pocie w podgrupie F/G (23,3% vs 19,1%, interwencja vs kontrola), oraz odsetku pacjentów z wyjściowym ppFEV1 w zakresie 40% do < 70% w podgrupie F/RF (25,4% vs 46,9%), oraz w zakresie 70% do ≤90% w podgrupie F/G (44,0% vs 40,0%) oraz podgrupie F/RF (37,8% vs 42,0%).

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

W całej analizowanej populacji oceniane grupy leczenia były również dobrze zbalansowane pod względem wcześniej stosowanego leczenia czy częstotści wcześniejszych infekcji pałeczką ropy błękitnej.

13.2.3 Zgodność populacji badania *AURORA F/RF F/G* z proponowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna

W tabeli poniżej zestawiono kryteria włączenia przedstawione w projekcie wnioskowanego programu lekowego oraz te wyszczególnione w badaniu *AURORA F/RF F/G*, w celu określenia wiarygodności zewnętrznej (zgodności kryteriów włączenia do badania z kryteriami włączenia w proponowanym programie lekowym).

Tabela 152. Zestawienie kryteriów włączenia pacjentów do proponowanego programu lekowego z głównymi kryteriami selekcji do badania *AURORA F/RF F/G*; populacja *F/RF* oraz *F/G* w wieku ≥ 12 lat.

Program lekowy	<i>AURORA F/G, STRIVE, KONNECTION</i> i <i>KONDUCT</i>	Komentarz
Kryteria włączenia		
Jednostka chorobowa		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ potwierdzone rozpoznanie mukowiscydozy ▪ obecność co najmniej jednej mutacji F508del genu mukowiscydozowego przez błonowego regulatora przewodnictwa (ang. <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ potwierdzona diagnoza ustabilizowanej mukowiscydozy ▪ <i>AURORA F/G</i>: heterozygoty względem Phe508del-CFTR i mutacja bramkująca (<i>Phe508del-gating, F/G</i>) lub funkcji rezydualnej (<i>Phe508del-residual function, F/RF</i>) 	KRYTERIA ZGODNE
Zarówno w programie, jak i w badaniu <i>AURORA F/R F/G</i> włączani są chorzy z mukowiscydozą z obecnością co najmniej jedną mutacją F508del-CFTR		
Pozostałe		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek co najmniej 6 lat 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 12 lat 	KRYTERIA CZĘŚCIOWO ZGODNE
Do badania włączano pacjentów w wieku ≥ 12 lat, przy czym w programie uwzględniono szerszą populację w wieku co najmniej 6 lat. Jednak dostępne są dane dla pacjentów w wieku 6-11 lat z badań bez randomizacji, co sprawia, że analizowana populacja jest reprezentowana w analizie w pełnym zakresie wieku uwzględnianym w programie lekowym		
Pozostałe		
-	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>AURORA F/G</i>: ustabilizowana mukowiscydoza w ocenie lekarza ▪ <i>AURORA F/G, STRIVE, KONDUCT</i>: ppFEV1 $\geq 40\%$ do $\leq 90\%$ ▪ <i>KONNECTION</i>: $\geq 40\%$ 	KRYTERIA CZĘŚCIOWO ZGODNE
W badaniu nie odnaleziono informacji na temat kryteriów związanych z wcześniejszą opieką ośrodka czy też opinią lekarską, jednak wskazanie, że choroba musiała być ustabilizowana może nawiązywać do tych założeń programu. Również		

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Program lekowy	AURORA F/G, STRIVE, KONNECTION i KONDUCT	Komentarz
	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<p>wskazanie gotowości do przestrzegania protokołu i procedur oraz pozostania na ustalonej dawce dodatkowego leczenia wskazują na pozostawanie pod opieką ośrodka specjalistycznego, chociażby w czasie wizyt kontrolnych.</p> <p>W badaniu dodatkowo wymagano ppFEV1 $\geq 40\%$ do $\leq 90\%$ – takiego kryterium nie zastosowano w programie.</p>

Kryteria wykluczenia

Schorzenia współistniejące lub stany kliniczne

- nadwrażliwość na iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor lub jakąkolwiek substancję pomocniczą zawartą w leku
- stan po przeszczepieniu narządu
- ciężka niewydolność wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha)
- dziedziczna nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy (typu Lapp) lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy
- 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
- Klinicznie istotna marskość wątroby z lub bez nadciśnienia w żyłę wrotnej (AURORA F/G)
- Przeszczep narządów 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 podstawnomórkowego skóry oraz raka szyjki macicy in situ w stadium 0 (przy braku nawrotu tych nowotworów w ciągu ostatnich 5 lat) (AURORA F/G)
- 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 rozpoczęciem leczenia w badaniach
- 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 rozpoczęciem leczenia w badaniach
- Zaćma lub zmętnienie soczewki (KONNECTION)

KRYTERIA CZĘŚCIOWO ZGODNE

Schorzenia współistniejące uniemożliwiające włączenie do programu lekowego uwzględniają ciężką niewydolność wątroby, stan po przeszczepieniu narządu, dziedziczną nietolerancję galaktozy, niedobór laktazy lub zespół złego wchłaniania oraz nadwrażliwość na lek. Ciężkie schorzenia wątroby stanowiły kryterium wyłączenia w badaniu AURORA R/RF F/G. Podobnie, stan po przeszczepieniu narządów uniemożliwił przystąpienie do opisywanego badania. Wśród innych schorzeń wykluczających możliwość włączenia do próby AURORA R/RF F/G, nieuwzględnionych w programie lekowym były ostre zakażenia szczególnie dotyczące układu oddechowego. Ogółem schorzenia współistniejące lub stany kliniczne stanowiące kryterium wykluczenia były szersze w badaniu niż programie lekowym, co było oczekiwane, ponieważ w badaniach klinicznych dobiera się populację w ten sposób, aby wyeliminować wpływ innych chorób na stan pacjenta i wykazać wpływ badanego leku na daną jednostkę chorobową.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Program lekowy	<i>AURORA F/G, STRIVE, KONNECTION i KONDUCT</i>	Komentarz
	<ul style="list-style-type: none"> Wydłużony odstęp QT/QTc >450 ms lub QTcF >450 ms w czasie skryningu (<i>STRIVE</i>) 	
Stosowanie dodatkowego leczenia/udział w innym badaniu		
<ul style="list-style-type: none"> konieczność stosowania silnych induktorów izoenzymu CYP3A takich jak: ryfampicyna, ryfabutyna, fenobarbital, karbamazepina, fenytoina i ziele dziurawca 	<ul style="list-style-type: none"> Udział w innym badaniu klinicznym oceniającym lek (w <i>AURORA F/G</i>: lek inny niż modulator białka CFTR produkowany przez firmę Vertex, w <i>STRIVE</i>: inhibitory lub induktory CYP3A4), w ciągu 28 dni lub 5 okresów półtrwania danego leku (którekolwiek dłuższe) przed skryningiem (okres ten mógł zostać wydłużony według lokalnej praktyki klinicznej) <i>AURORA F/G</i>: Stosowanie zabronionych terapii (zdefiniowanych protokołem badania) w trakcie określonego okna czasowego przed rozpoczęciem leczenia w badaniu <i>STRIVE</i>: Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów, umiarkowanych inhibitorów, silnych induktorów lub umiarkowanych induktorów cytochromu P450 3A, w tym spożywanie leków ziołowych (np. ziele dziurawca), soku grejpfrutowego lub grejpfrutowego, pomarańczy sewilskiej lub marmolady, w ciągu 14 dni od podania badanych leków [uczestnicy muszą przestać spożywać te artykuły od 14 dni przed 1 dniem badania do wizyty kontrolnej dotyczącej bezpieczeństwa] <i>STRIVE</i>: Stosowanie wziewnego leczenia hipertonicznym roztworem soli [uczestnicy muszą przestać stosować fizjologiczną ≥ 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w badaniu] <i>KONNECTION, KONDUCT</i>: Jednoczesne stosowanie inhibitorów lub induktorów cytochromu (CYP) P450 3A 	<p style="text-align: center;">KRYTERIA ZGODNE</p> <p>Stosowanie silnych induktorów izoenzymu CYP3A stanowi kryterium wykluczenia z programu lekowego. W przypadku analizowanego badania klinicznego kryteria wyłączenia były zgodne pomiędzy próbami i uwzględniały: udział w innym badaniu oceniającym lek inny niż modulator białka CFTR produkcji firmy Vertex oraz stosowanie zabronionych w protokole terapii, tj. silnych inhibitorów, umiarkowanych inhibitorów, silnych induktorów lub umiarkowanych induktorów cytochromu P450 3A, w tym spożywanie leków ziołowych (np. ziele dziurawca), soku grejpfrutowego lub grejpfrutowego, pomarańczy sewilskiej lub marmolady.</p>
Wyniki badań laboratoryjnych		
<ul style="list-style-type: none"> w przypadku aktywności AIAT lub AspAT $>5 \times$ GGN [górną granicą normy] bądź z aktywnością AIAT lub AspAT $>3 \times$ GGN przy stężeniu bilirubiny $>2 \times$ GGN 	<ul style="list-style-type: none"> Nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych (<i>AURORA F/G, STRIVE</i>): <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 	<p style="text-align: center;">KRYTERIA ZGODNE</p>

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Program lekowy	AURORA F/G, STRIVE, KONNECTION i KONDUCT	Komentarz
	<ul style="list-style-type: none"> ≥18 lat oraz ≤45 ml/min/1,73 m² (w STRIVE <89 ml/min/1,73 m²) u chorych w wieku 12 do 17 lat ▪ w KONDUCT: zaburzenia czynności wątroby, zdef. jako ≥3 parametrów ≥3 × GGN: AST, ALT, GGT, ALP, całkowita bilirubina ▪ w KONNECTION – nie sprecyzowano 	
Pozostałe kryteria		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ciąża, planowanie ciąży oraz karmienie piersią po rozważeniu korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki ▪ brak zgody na monitorowanie efektów klinicznych leczenia na podstawie danych zebranych przez świadczeniodawcę lub płatnika w systemach informatycznych 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ciąża, planowanie ciąży oraz karmienie piersią po rozważeniu korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki ▪ brak wyrażenia zgody na udział w badaniu oraz gotowości wypełniania postanowień protokołu badania i przestrzegania ustalonych procedur 	KRYTERIA ZGODNE

CFTR – gen mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (z ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*).

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

Ogółem, badanie AURORA F/RF F/G składało się z 4-tygodniowego okresu wstępnego (mającego głównie na celu stabilizację wartości wyjściowych ocenianych parametrów), w którym wszyscy pacjenci otrzymywali iwakaftor (w przypadku genotypu F/G), lub terapię skojarzoną izakaftor/tezakaftor (w przypadku genotypu F/RF), oraz 8-tygodniowej fazy z aktywną kontrolą, gdzie pacjentów poddano randomizacji do dwóch ramion: terapii trójlekowej ELX/TEZ/IVA lub aktywnej terapii kontrolnej (kontynuacja leczenia otrzymywanego w fazie wstępnej). Szczegółowe dane odnośnie stosowanej interwencji w badaniu AURORA F/RF F/G podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 153. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu AURORA F/RF F/G; populacja F/RF oraz F/G w wieku ≥12 lat.

Etap badania/dodatkowe informacje	Interwencja	Kontrola
Faza wstępna (<i>run-in</i>) 4 tygodnie:	Iwakaftor (IVA) w dawce 150 mg co 12 h [q12h] (pacjenci z genotypem F/G) lub tezakaftor w dawce 100 mg raz dziennie [gd] w skojarzeniu z iwakaftorem (TEZ/IVA) (pacjenci z genotypem F/RF). Okres wstępny został zaprojektowany w celu ustalenia wiarygodnych wartości wyjściowych w trakcie leczenia (TEZ/IVA) dla danego okresu leczenia.	

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Etap badania/dodatkowe informacje	Interwencja	Kontrola
Okres leczenia 8 tygodni:	<p>Elaksakaftor/tezakaftor/iwakaftor (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC)</p> <p>Eleksakaftor 200 mg podawany raz dziennie [qd] w skojarzeniu z tezakaftorem 100 mg podawanym raz dziennie i iwakaftorem 150 mg podawanym co 12 godzin</p>	<p>Grupa kontrolna – odpowiadająca leczeniu z fazy wstępnej: IVA lub TEZ/IVA (w zależności od genotypu)</p> <p>Placebo dopasowane do schematu dawkowania w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC.</p>
Modyfikacje leczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Zmiana dawki</u> nie była dozwolona, ale możliwe było czasowe wstrzymanie lub zakończenie podawania leków (decyzja badacza) ▪ <u>Zakończenie leczenia</u>: jeśli w ocenie pacjenta, badacza, sponsora będzie to w najlepszym interesie pacjenta, np. w przypadku potwierdzenia ciąży (pacjentki lub partnerki pacjenta), rozwoju stanu chorobowego wymagającego długotrwałej terapii zarobionymi lekami lub przedłużoną przerwą w przyjmowaniu badanego leku, wystąpienia AEs zagrażających życiu pacjenta lub ciężkich (<i>serious</i>) AEs istotnie narażających bezpieczeństwa pacjenta, zwiększenia aktywności ALT lub AST lub wydłużeniu odstępu QT odpowiadających kryteriom wykluczenia; w przypadku braku <i>compliance</i> pacjenta ▪ <u>Czasowe wstrzymanie leczenia</u>: ALT lub AST >8 × GGN, ALT lub AST >5 × GGN utrzymujące się >2 tygodnie, ALT lub AST >3 × GGN przy jednoczesnym stężeniu całkowitej bilirubiny >2 × GGN i/lub obecności żółtaczki klinicznej; jeśli nie zostanie zidentyfikowana przekonująca alternatywna przyczyna dla podwyższonych transaminaz (np. stosowanie paracetamolu, wirusowe zapalenie wątroby lub spożycie alkoholu), niezależnie od tego, czy poprawiły się wartości ALT lub AST, leczenie badanym lekiem należy na stałe przerwać. U pacjentów, u których przerwano leczenie z powodu podwyższonej aktywności aminotransferaz, należy ściśle monitorować ich aktywność do czasu normalizacji poziomów lub powrotu do wartości wyjściowych. Badany lek można wznowić, gdy transaminazy powrócą do wartości wyjściowych lub osiągną wartość $\leq 2 \times$ GGN, w zależności od tego, która wartość jest wyższa 	

W fazie wstępnej badania pacjenci otrzymywali leczenie zgodnie z genotypem: populacja F/G otrzymywała jedynie iwakaftor (IVA) w dawce 150 mg co 12 godzin, natomiast chorzy z genotypem F/RF otrzymywali terapię dwulekową: izakaftor w dawce 150 mg co 12 godzin (rano i wieczorem) w skojarzeniu z tezakaftorem podawanym raz dziennie w dawce 100 mg (TEZ/IVA). W fazie z aktywną kontrolą, pacjenci zostali losowo (randomizacja 1:1) rozdzieleni do dwóch grup: w pierwszej pacjenci otrzymali dodatkowo eleksakaftor w dawce 200 mg podawany raz dziennie (terapia trójlekowa ELX/IVA/TEZ), natomiast chorzy przydzieleni do aktywnej kontroli kontynuowali leczenie stosowane w ramach fazy wstępnej. W celu utrzymania zaślepienia, wszyscy pacjenci otrzymywali taką samą liczbę tabletek rano i wieczorem, stanowiących odpowiednią kombinację aktywnego leczenia oraz placebo. Dodatkowo, wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu kontynuowali swoje standardowe leczenie stosowane przed rozpoczęciem badania (SoC, z ang. *standard of care*). Zmiana dawkowania stosowanych leków nie była możliwa,

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

natomiast możliwe było czasowe wstrzymanie leczenia bądź jego całkowite zakończenie w uzasadnionych przypadkach określonych protokołem badania.

13.4 Skuteczność kliniczna

W rozdziałach poniżej przedstawiono wyniki oceny skuteczności klinicznej, przedstawione w publikacji *Barry 2021*. Wnioskodawca dodatkowo dostarczył dokumenty, w których przedstawiono wyniki porównania pośredniego terapii trójlekowej z najlepszą opieką medyczną – w analizach tych wykorzystano dane z badania *AURORA F/RF F/G*, ale z uwagi na fakt, że konieczne było przeliczenie wartości poszczególnych parametrów (w celu dopasowania do porównania pośredniego), prezentowane wartości różniły się od tych przedstawionych w publikacji *Barry 2021*, dodatkowo autorzy porównania pośredniego zaprezentowali również wyniki dla punktów końcowych (np. zmian BMI), które nie były prezentowane w opublikowanym źródle. W niniejszych rozdziałach podsumowano jedynie opublikowane dane, natomiast dodatkowe wyniki badania *AURORA F/RF F/G*, wykorzystane w porównaniu pośrednim, zaprezentowano w rozdziałach poświęconych wynikom tego porównania.

13.4.1 Populacja ogółem

W tabeli poniżej zebrano wyniki oceny skuteczności klinicznej terapii trójlekowej (ELX/TEZ/IVA) w porównaniu z terapią kontrolną (IVA wśród chorych z genotypem F/G oraz TEZ/IVA w populacji z genotypem F/RF).

Tabela 154. Wyniki oceny skuteczności klinicznej; badanie *AURORA F/RF F/G*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC lub PBO+IVA+SoC; populacja F/RF oraz F/G w wieku ≥ 12 lat.

Punkt końcowy	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC N = 132		TEZ/IVA lub IVA+SoC N = 126		Różnica zmian (95% CI)
	Średnia wyjściowo (SD)	Średnia zmiana po 8 tyg. (95% CI) n =	Średnia wyjściowo (SD)	Średnia zmiana po 8 tyg. (95% CI) n =	
ppFEV1 [%]	67,1 (15,7)	3,7 (2,2; 4,7) n = 115	68,1 (16,4)	0,2 (-0,7; 1,1) n = 114	3,5 (2,2; 4,7), p < 0,001
Stężenie chlorków w pocie [mmol/l]	59,5 (27,0)	-22,3 (-24,5; -20,2) n = 120	56,4 (25,5)	0,7 (-1,4; 2,8) n = 119	-23,1 (-26,1; -20,1) p < 0,001
CFQ-R RD [punkty]	76,5 (16,6)	10,3 (8,0; 12,7) n = 130	77,3 (15,8)	1,6 (-0,8; 4,1) n = 126	8,7 (5,3; 12,1)

Średnie zmiany ocenianych punktów końcowych: ppFEV1, stężenia chlorków w pocie oraz wyniku kwestionariusza CFQ-R RD po 8 tygodniach leczenia były istotne statystycznie w grupie pacjentów

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

otrzymujących terapię trójlekową, wskazując na poprawę stanu pacjenta, podczas gdy w grupie aktywnej kontroli zmiany były niewielkie liczbowo i nieistotne statystycznie. W każdym z przeprowadzonych porównań odnotowano istotną poprawę po zastosowaniu terapii trójlekowej, w porównaniu z terapią dwulekową: odsetek należącej wartości FEV1 uległ średnio poprawie o 3,5 punktów procentowych, MD = 3,5 (95% CI: 2,2; 4,7), $p < 0,001$, stężenie chlorków w pocie uległo zmniejszeniu średnio o 23,1 (95% CI: -26,1; -20,1) mmol/l, $p < 0,001$, natomiast wynik kwestionariusza CFQ-R RD uległ zwiększeniu względem grupy kontrolnej średnio o 8,7 (95% CI: 5,3; 12,1) punktów.

W tabeli poniżej podsumowano informacje odnośnie prawdopodobieństwa uzyskania przez pacjentów stężenia chlorków w pocie poniżej określonego progu: <60 mmol/l oraz <30 mmol/l.

Tabela 155. Prawdopodobieństwo uzyskania określonego stężenia jonów chlorku w pocie; badanie *AURORA F/RF F/G*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC lub PBO+IVA+SoC; populacja F/RF oraz F/G w wieku ≥ 12 lat.

Badanie	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC n/N (%)	TEZ/IVA lub IVA+SoC n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Stężenie chlorków w pocie < 60 mmol/l w trakcie 8 tygodni leczenia	100/120 (83,3%)	66/119 (55,5%)	1,50 (1,26; 1,80) $p < 0,0001$	0,28 (0,17; 0,39) NNT = 4 (3; 6) $p < 0,0001$
Stężenie chlorków w pocie < 30 mmol/l w trakcie 8 tygodni leczenia	60/120 (50,0%)	21/119 (17,7%)	2,83 (1,85; 4,34) $p < 0,0001$	0,32 (0,21; 0,44) NNT = 4 (3; 5) $p < 0,0001$

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Prawdopodobieństwo uzyskania zmniejszenia stężenia chlorków w pocie do wartości <60 mmol/l po 8 tygodniach leczenia trapią trójlekową było istotnie wyższe niż w grupie otrzymującej aktywną kontrolę: RB = 1,50 (95% CI: 1,26; 1,80), $p < 0,0001$, NNT = 4 (95% CI: 3; 6). Chorzy otrzymujący terapię trójlekową mieli również istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania zmniejszenia zawartości chlorków w pocie do wartości <30 mmol/l, w porównaniu do chorych otrzymujących leczenie kontrolne: RB = 2,83 (95% CI: 1,85; 4,34), $p < 0,0001$, NNT = 4 (95% CI: 3; 5).

Autorzy badania *AURORA F/RF F/G* przeprowadzili również dodatkową analizę zmian ppFEV1, w wybranych podgrupach chorych. Prezentowano zarówno średnią zmianę wartości ppFEV1 w grupie ELX/TEZ/IVA, jak i różnicę w zmianie ppFEV1 pomiędzy analizowanymi grupami. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 156. Analiza zmian od wartości wyjściowej ppFEV1 w wybranych podgrupach pacjentów badania AURORA F/RF F/G; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC lub PBO+IVA+SoC; populacja F/RF oraz F/G w wieku ≥ 12 lat.

Oceniana podgrupa	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	TEZ/IVA lub IVA+SoC	Średnia zmiana (95% CI) w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	MD (95% CI)
Ogółem	115	114	3,70 (2,80; 4,60)	3,50 (2,20; 4,70)
Wiek w momencie skryningu				
≥ 12 lat do < 18 lat	9	8	9,40 (4,90; 13,90)	8,70 (3,30; 14,00)
≥ 18 lat	106	106	3,30 (2,40; 4,20)	3,10 (1,80; 4,40)
Płeć				
Mężczyźni	59	59	3,50 (2,20; 4,80)	3,70 (1,80; 5,50)
Kobiety	56	55	4,40 (3,20; 5,70)	3,50 (1,70; 5,30)
Kohorta komparatora				
F/G (iwakaftor)	42	42	5,80 (4,20; 7,40)	5,80 (3,50; 8,00)
F/RF (iwakaftor/tezakaftor)	73	72	2,50 (1,40; 3,50)	2,00 (0,50; 3,40)
Wyjściowe ppFEV1				
$< 70\%$	64	57	3,90 (2,80; 5,10)	2,50 (0,80; 4,20)
$\geq 70\%$	51	57	3,40 (2,10; 4,80)	4,50 (2,70; 6,40)
Region				
Ameryka Północna	43	44	2,80 (1,60; 4,10)	3,30 (1,60; 5,10)
Europa	72	70	4,20 (2,90; 5,40)	3,50 (1,80; 5,30)

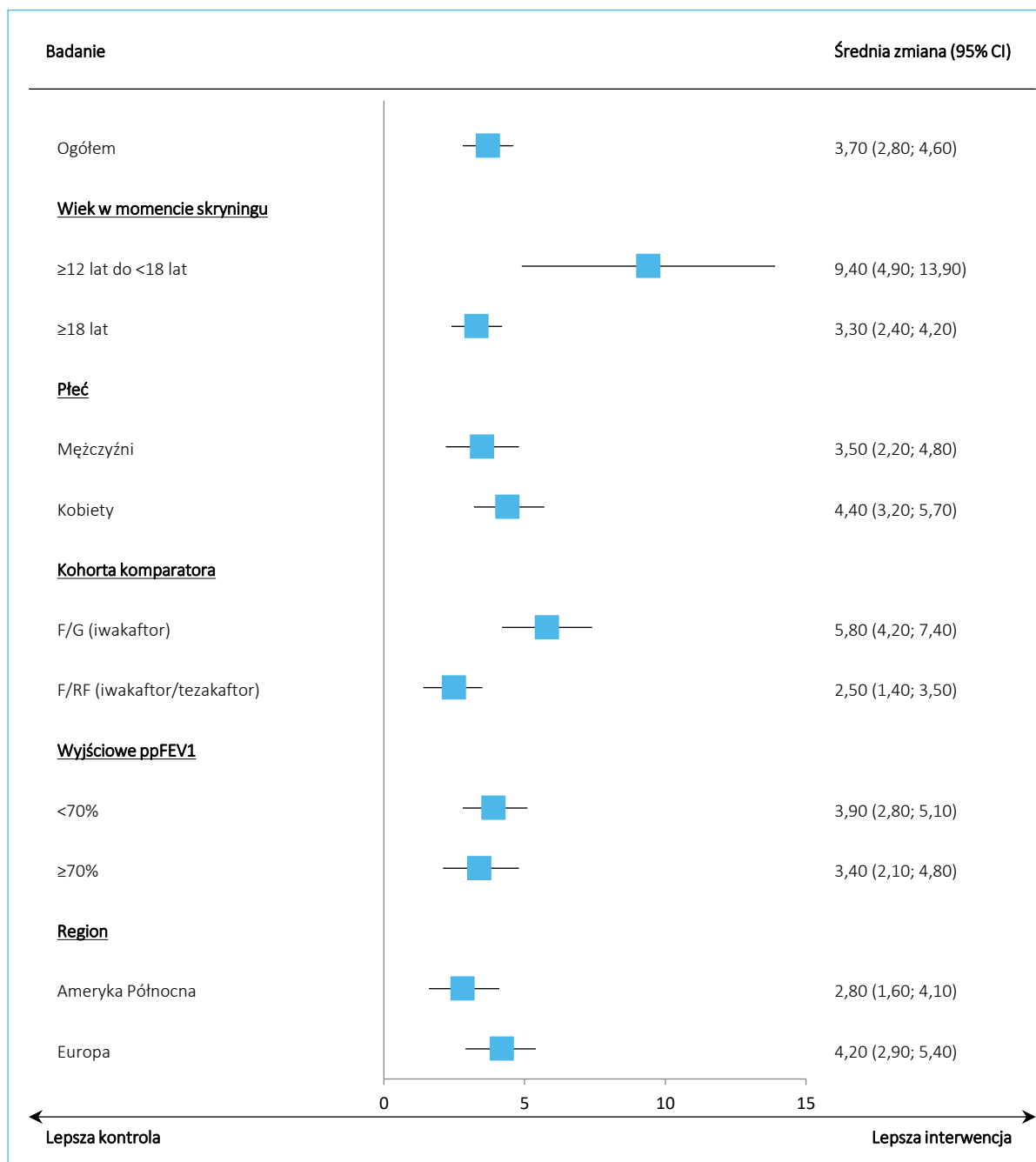
W każdej z rozpatrywanych podgrup obserwowano istotną poprawę wartości należnej FEV1 w stosunku do wartości wyjściowej po 8 tygodniach leczenia – obserwowany efekt w grupie terapii trójlekowej był ponadto istotnie wyższy w porównaniu z efektem obserwowanym w grupie otrzymującej terapię kontrolną. Wyniki analizy w podgrupach były więc zgodne z wynikiem analizy w całej analizowanej populacji.

Na wykresach poniżej podsumowano wyniki oceny zmian ppFEV1 w wybranych podgrupach chorych.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

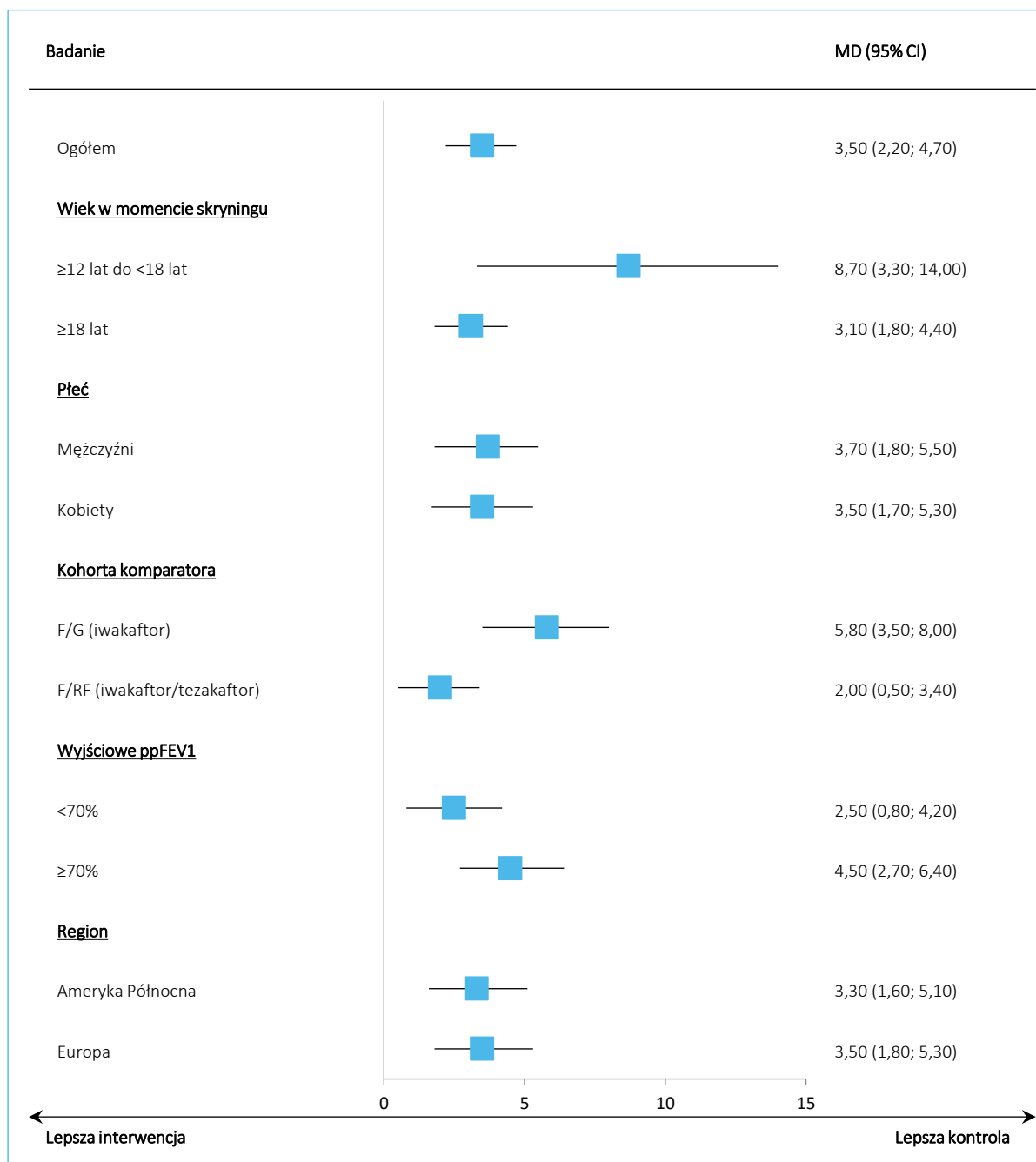
Wykres 66. Zmiany od wartości wyjściowej parametru ppFEV1 w określonych podgrupach chorych, w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC badania AURORA F/RF F/G; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC lub PBO+IVA+SoC; populacja F/RF oraz F/G w wieku ≥ 12 lat.



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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Wykres 67. Różnice w zmianie parametru ppFEV1 w określonych podgrupach chorych; badanie AURORA F/RF F/G; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC lub PBO+IVA+SoC; populacja F/RF oraz F/G w wieku ≥ 12 lat.



13.4.2 Populacja F/G

Wyniki oceny skuteczności klinicznej analizowanych terapii w populacji chorych z genotypem F/G podsumowano w tabeli poniżej.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Tabela 157. Wyniki oceny skuteczności klinicznej; badanie *AURORA F/RF F/G*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+IVA+SoC; populacja F/G w wieku ≥ 12 lat.

Punkt końcowy	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC N = 50		IVA+SoC N = 45		Różnica zmian (95% CI)
	Średnia wyjściowo (SD)	Średnia zmiana po 8 tyg. (95% CI)	Średnia wyjściowo (SD)	Średnia zmiana po 8 tyg. (95% CI)	
ppFEV1 [%]	66,0 (14,8)	5,8 (4,2; 7,4)	68,1 (16,6)	0,1 (-1,6; 1,7)	5,8 (3,5; 8,0)
Stężenie chlorków w pocie [mmol/l]	50,9 (23,3)	-21,8 (-25,7;-17,8)	47,6 (19,1)	-1,8 (-5,7; 2,2)	-20,0 (-25,4;-14,6)
CFQ-R RD [punkty]	76,3 (16,4)	10,2 (6,6; 13,8)	75,8 (17,6)	1,3 (-2,5; 5,2)	8,9 (3,8; 14,0)

W grupie pacjentów z populacji F/G otrzymujących terapię trójlekową obserwowano istotne zmiany ocenianych parametrów skuteczności klinicznej po 8 tygodniach leczenia i świadczyły one o poprawie choroby: wartość ppFEV1 uległa zwiększeniu średnio o 6 punktów procentowych, stężenie chlorków w pocie uległo zmniejszeniu o około 22 mmol/l, a wynik oceny objawów oddechowych w kwestionariuszu CFQ-R uległ poprawie o średnio 10 punktów. Dla porównania, w grupie otrzymującej jedynie iwakaftor obserwowane zmiany tych parametrów były niewielkie i nie osiągnęły progu istotności statystycznej. Dla każdego z tych parametrów odnotowano istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami, wskazujące na korzyść terapii trójlekowej: MD = 5,8 (95% CI: 3,5; 8,0) dla zmian ppFEV1, MD = -20,0 (95% CI: -25,4; -14,6) dla zmian stężenia jonów chlorkowych w pocie, oraz MD = 8,9 (95% CI: 3,8; 14,0) dla zmian CFQ-R RD.

Autorzy badania *AURORA F/RF F/G* przedstawili również odsetek pacjentów, którzy uzyskali zmniejszenie stężenia chlorków w pocie do określonego poziomu: <60 mmol/l oraz <30 mmol/l. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 158. Prawdopodobieństwo uzyskania określonego stężenia jonów chlorku w pocie; badanie *AURORA F/RF F/G*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+IVA+SoC; populacja F/G w wieku ≥ 12 lat.

Badanie	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	IVA+SoC	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Stężenie chlorków w pocie < 60 mmol/l w trakcie 8 tygodni leczenia	37/43 (86,1%)	33/44 (75,0%)	1,15 (0,93; 1,41) p = 0,1971	0,11 (-0,05; 0,28) p = 0,1884
Stężenie chlorków w pocie < 30 mmol/l w trakcie 8 tygodni leczenia	28/43 (65,1%)	7/44 (15,9%)	4,09 (2,00; 8,36) p = 0,0001	0,49 (0,31; 0,67) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Ogółem, wśród chorych otrzymujących terapię trójlekową obserwowano wyższy odsetek pacjentów uzyskujących docelowe stężenie chlorków w pocie niż w grupie kontrolnej otrzymującej iwakaftor – różnice pomiędzy grupami były jednak istotne w bardziej restrykcyjnym punkcie końcowym, uzyskaniu stężenia chlorków w pocie < 30 mmol/l: RB = 4,09 (95% CI: 2,00; 8,36), p = 0,0001, NNT = 3 (95% CI: 2; 4).

13.4.3 Populacja F/RF

Wyniki oceny skuteczności klinicznej w populacji F/RF (porównanie terapii trójlekowej ze schematem TEZ/IVA) podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 159. Wyniki oceny skuteczności klinicznej; badanie *AURORA F/RF F/G*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; populacja F/RF w wieku ≥12 lat.

Punkt końcowy	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC N = 82		TEZ/IVA+SoC N = 81		Różnica zmian (95% CI)
	Średnia wyjściowo (SD)	Średnia zmiana po 8 tyg. (95% CI)	Średnia wyjściowo (SD)	Średnia zmiana po 8 tyg. (95% CI)	
ppFEV1 [%]	67,8 (16,3)	2,5 (1,4; 3,5)	68,1 (16,4)	0,5 (-0,5; 1,5)	2,0 (0,5; 3,4)
Stężenie chlorków w pocie [mmol/l]	64,7 (27,9)	-23,1 (-25,6;-20,6)	61,4 (27,3)	1,7 (-0,9; 4,3)	-24,8 (-28,4;-21,2)
CFQ-R RD [punkty]	76,7 (16,9)	10,4 (7,2; 13,7)	78,1 (14,7)	1,9 (-1,4; 5,1)	8,5 (4,0; 13,1)

W grupie pacjentów z genotypem F/RF obserwowano istotną poprawę wartości należnej FEV1, podczas gdy w grupie kontrolnej (którą dla tej populacji stanowiła terapia dwulekowa TEZ/IVA) zmiany były niewielkie i nieistotne statystycznie. Różnice pomiędzy grupami wskazywały na istotny, korzystny efekt terapii trójlekowej: MD = 2,0 (95% CI: 0,5; 3,4). Podobnie, obserwowano istotne zmniejszenie stężenia chlorków w pocie po wprowadzeniu terapii trójlekowej, w porównaniu do leczenia schematem dwulekowym: MD = -24,8 (95% CI: -28,4; -21,2). Zastosowanie trójlekowej terapii skutkowało również istotną poprawą objawów ze strony układu oddechowego, w porównaniu z terapią dwulekową – w grupie terapii trójlekowej zmiana wyniku kwestionariusza CFQ-R była średnio o 8,5 punktów większa niż w grupie kontrolnej, MD = 8,5 (95% CI: 4,0; 13,1).

Autorzy badania *AURORA F/RF F/G* przedstawili również informacje o prawdopodobieństwie uzyskania zmniejszenia stężenia jonów chlorkowych do poziomu <60 mmol/l oraz do poziomu <30 mmol/l – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Tabela 160. Prawdopodobieństwo uzyskania określonego stężenia jonów chlorku w pocie; badanie *AURORA F/RF F/G*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; populacja F/RF w wieku ≥ 12 lat.

Badanie	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC n/N (%)	TEZ/IVA+SoC n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Stężenie chlorków w pocie < 60 mmol/l w trakcie 8 tygodni leczenia	63/77 (81,8%)	33/75 (44,0%)	1,86 (1,41; 2,45) p < 0,0001	0,38 (0,24; 0,52) NNT = 3 (2; 5) p < 0,0001
Stężenie chlorków w pocie < 30 mmol/l w trakcie 8 tygodni leczenia	32/77 (41,6%)	14/75 (18,7%)	2,23 (1,30; 3,83) p = 0,0038	0,23 (0,09; 0,37) NNT = 5 (3; 12) p = 0,0015

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Pacjenci otrzymujący terapię trójlekową istotnie częściej niż pacjenci leczeni schematem dwulekowym uzyskiwali zmniejszenie stężenia chlorków w pocie do poziomu < 60 mmol/l: 81,8% vs 44,0%, RB = 1,86 (95% CI: 1,41; 2,45), p < 0,0001, NNT = 3 (95% CI: 2; 5). Również prawdopodobieństwo uzyskania zmniejszenia stężenia chlorków w pocie do bardziej restrykcyjnego poziomu < 30 mmol/l było istotnie wyższe w grupie chorych otrzymujących terapię trójlekową: RB = 2,23 (95% CI: 1,30; 3,83), p = 0,0038, NNT = 5 (95% CI: 3; 12).

13.5 Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa w badaniu *AURORA F/RF F/G* przedstawiono dla ocenianej populacji ogółem, bez podziału na pacjentów z genotypem F/G oraz F/RF. W tabeli poniżej zestawiono liczbę oraz odsetek pacjentów, u których odnotowano zdarzenia niepożądane w określonej kategorii, a także poszczególne zdarzenia niepożądane.

Tabela 161. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych określonej kategorii oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych; badanie *AURORA F/RF F/G*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC lub PBO+IVA+SoC; populacja F/RF oraz F/G w wieku ≥ 12 lat.

Badanie	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC n/N (%)	TEZ/IVA lub IVA+SoC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Kategorie zdarzeń niepożądanych				
AEs ogółem	88/132 (66,7%)	83/126 (65,9%)	1,01 (0,85; 1,20) p = 0,8928	0,01 (-0,11; 0,12) p = 0,8928
AEs o łagodnym nasileniu	58/132 (43,9%)	50/126 (39,7%)	1,11 (0,83; 1,48) p = 0,4894	0,04 (-0,08; 0,16) p = 0,4879
AEs o umiarkowanym nasileniu	25/132 (18,9%)	29/126 (23,0%)	0,82 (0,51; 1,32) p = 0,4221	-0,04 (-0,14; 0,06) p = 0,4213
AEs o poważnym (<i>severe</i>) vs nasileniu	5/132 (3,8%)	4/126 (3,2%)	1,19 (0,33; 4,34) p = 0,7887	0,01 (-0,04; 0,05) p = 0,7880

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC n/N (%)	TEZ/IVA lub IVA+SoC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs zagrażające życiu	0/132 (0,0%)	0/126 (0,0%)	0,95 (0,02; 47,76) p = 0,9816	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
Ciężkie AEs (<i>serious</i>)	5/132 (3,8%)	11/126 (8,7%)	0,43 (0,16; 1,21) p = 0,1116	-0,05 (-0,11; 0,01) p = 0,1011
Infekcyjne zaostrzenie mukowiscydozy w płucach	2/132 (1,5%)	7/126 (5,6%)	0,27 (0,06; 1,29) p = 0,1009	-0,04 (-0,09; 0,00) p = 0,0791
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	1/132 (0,8%)	2/126 (1,6%)	0,48 (0,04; 5,20) p = 0,5438	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5373
AEs prowadzące do zgonu	0/132 (0,0%)	0/126 (0,0%)	-	-
Poszczególne zdarzenia niepożądane				
Ból głowy	11/132 (8,3%)	19/126 (15,1%)	0,55 (0,27; 1,11) p = 0,0974	-0,07 (-0,15; 0,01) p = 0,0912
Zwiększona aktywność ALT	8/132 (6,1%)	0/126 (0,0%)	16,23 (0,95; 278,34) p = 0,0546	0,06 (0,02; 0,10) p = 0,0057
Zwiększona aktywność AST	8/132 (6,1%)	0/126 (0,0%)	16,23 (0,95; 278,34) p = 0,0546	0,06 (0,02; 0,10) p = 0,0057
Ból brzucha	7/132 (5,3%)	2/126 (1,6%)	3,34 (0,71; 15,78) p = 0,1278	0,04 (-0,01; 0,08) p = 0,0980
Zwiększona ilość płwociny	6/132 (4,6%)	8/126 (6,4%)	0,72 (0,26; 2,01) p = 0,5248	-0,02 (-0,07; 0,04) p = 0,5238
Biegunka	5/132 (3,8%)	8/126 (6,4%)	0,60 (0,20; 1,78) p = 0,3532	-0,03 (-0,08; 0,03) p = 0,3490
Kaszel	3/132 (2,3%)	18/126 (14,3%)	0,16 (0,05; 0,53) p = 0,0026	-0,12 (-0,19; -0,05) NNT = 9 (6; 19) p = 0,0004
Infekcyjne zaostrzenie mukowiscydozy w płucach	3/132 (2,3%)	13/126 (10,3%)	0,22 (0,06; 0,75) p = 0,0160	-0,08 (-0,14; -0,02) NNT = 13 (8; 47) p = 0,0074
Nudności	2/132 (1,5%)	9/126 (7,1%)	0,21 (0,05; 0,96) p = 0,0445	-0,06 (-0,11; -0,01) NNT = 18 (10; 149) p = 0,0260
Jakiegokolwiek AEs obejmujące wysypkę [^]	4/132 (3,0%)	5/126 (4,0%)	0,76 (0,21; 2,78) p = 0,6825	-0,01 (-0,05; 0,04) p = 0,6823
Jakiegokolwiek AEs związane z podwyższoną aktywnością aminotransferazy	8/132 (6,1%)	1/126 (0,8%)	7,64 (0,97; 60,18) p = 0,0536	0,05 (0,01; 0,10) p = 0,0178

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC 5 przypadków chorych z wysypką obejmowało 2 mężczyzn i 3 kobiety, spośród których 2 otrzymywały jednocześnie terapię hormonalną; w grupie kontrolnej wśród 4 pacjentów z wysypką był 1 mężczyzna oraz 3 kobiety, spośród których żadna nie otrzymywała terapii hormonalnej.

**Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakافتور/tezakافتور/iwakافتور
+ iwakافتور)**

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Ogółem, przynajmniej 1 zdarzenie niepożądane odnotowano u 66,7% chorych otrzymujących terapię trójlekową oraz u 65,9% chorych otrzymujących aktywną kontrolę (IVA lub TEZ/IVA) – różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie i ogólnie profil bezpieczeństwa terapii trój- oraz dwulekowej/jednolekowej był zbliżony. Większość obserwowanych AEs miała charakter łagodny do umiarkowanego i nie odnotowano zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu pacjenta. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane, AEs prowadzące do zakończenia leczenia oraz infekcyjne zaostrzenia choroby w objawach płucnych występowały z podobną częstością w analizowanych grupach terapii. W trakcie badania nie stwierdzono żadnego zgonu pacjenta w wyniku pojawienia się AEs.

Najczęściej obserwowanymi w badaniu zdarzeniami niepożądanymi były przypadki bólu głowy, występujące u 8,3% chorych z grupy terapii trójlekowej oraz u 15,1% chorych z grupy kontrolnej – różnice te nie były istotne statystycznie. W dalszej kolejności obserwowano zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych, bóle brzucha, zwiększoną ilość płwociny oraz biegunkę i AEs obejmujące wysypkę – w żadnym z tych AEs nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku ich wystąpienia pomiędzy analizowanymi grupami. Kaszel, infekcyjne zaostrzenia mukowiscydozy oraz nudności występowały z kolei istotnie, około 5-krotnie rzadziej po zastosowaniu terapii trójlekowej: RR = 0,16 (95% CI: 0,05; 0,53), p = 0,0026, NNT = 9 (95% CI: 6; 19) w przypadku kaszlu, RR = 0,22 (95% CI: 0,06; 0,75), p = 0,0160, NNT = 13 (95% CI: 8; 47) w ocenie infekcyjnych zaostrzeń mukowiscydozy, oraz RR = 0,21 (95% CI: 0,05; 0,96), p = 0,0445, NNT = 18 (95% CI: 10; 149) w ocenie nudności.

Autorzy badania raportowali również szczegółowo nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych w zakresie oceny aktywności enzymów wątrobowych – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 162. Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu AURORA F/RF F/G – wyniki badań laboratoryjnych; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC lub PBO+IVA+SoC; populacja F/RF oraz F/G w wieku ≥ 12 lat.

Oceniany parametr laboratoryjny	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC n/N (%)	TEZ/IVA lub IVA+SoC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AST lub ALT $>3 \times$ GGN	4/125 (3,2%)	2/123 (1,6%)	1,97 (0,37; 10,55) p = 0,4294	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,4181
AST lub ALT $>5 \times$ GGN	1/125 (0,8%)	1/123 (0,8%)	0,98 (0,06; 15,56) p = 0,9909	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9909
AST lub ALT $>8 \times$ GGN	1/125 (0,8%)	0/123 (0,0%)	2,95 (0,12; 71,78) p = 0,5061	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4756
AST lub ALT $>3 \times$ GGN oraz całkowita bilirubina $>2 \times$ GGN	0/125 (0,0%)	0/123 (0,0%)	-	-

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Oceniany parametr laboratoryjny	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC n/N (%)	TEZ/IVA lub IVA+SoC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs związane ze wzrostem aktywności AST lub ALT	8/132 (6,1%)	1/126 (0,8%)	7,64 (0,97; 60,18) p = 0,0536	0,05 (0,01; 0,10) NNH = 19 (11; 110) p = 0,0178
SAEs związane ze wzrostem aktywności AST lub ALT	0/132 (0,0%)	0/126 (0,0%)	-	-
AEs związane ze wzrostem aktywności AST lub ALT prowadzące do czasowego przerwania leczenia	0/132 (0,0%)	1/126 (0,8%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4820	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4689
AEs związane ze wzrostem aktywności AST lub ALT prowadzące do zakończenia leczenia	1/132 (0,8%)	0/126 (0,0%)	2,86 (0,12; 69,67) p = 0,5180	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4794

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W rozpatrywanych nieprawidłowościach wyników badań laboratoryjnych aktywności AST lub ALT nie odnotowano żadnych istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami, a same zdarzenia nieprawidłowych wartości opisywanych enzymów, czy też częstość zdarzeń niepożądanych z nimi związanych były rzadkie (<5%).

Autorzy badania *AURORA F/RF F/G* przeprowadzili również analizę zmian w skurczowym oraz rozkurczowym ciśnieniu krwi pacjentów – wyniki tej analizy podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 163. Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu *AURORA F/RF F/G* – zmiany skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia krwi; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC lub PBO+IVA+SoC; populacja F/RF oraz F/G w wieku ≥ 12 lat.

Oceniany parametr laboratoryjny	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	TEZ/IVA lub IVA+SoC	Efekt (95% CI)
Skurczowe ciśnienie krwi			
Średnia wartość wyjściowa (SD) [mmHg]	118,50 (13,80) N = 132	117,40 (15,40) N = 126	MD = 1,10 (-2,47; 4,67) p = 0,5463
Zmiana w 4 tygodniu (SD)	2,50 (12,00) N = 132	0,60 (11,70) N = 126	MD = 1,90 (-0,99; 4,79) p = 0,1979
Zmiana w 8 tygodniu (SD)	3,00 (12,40) N = 132	0,50 (11,70) N = 126	MD = 2,50 (-0,44; 5,44) p = 0,0957
>140 mmHg, n/N	16/123 (13,0%)	12/121 (9,9%)	RR = 1,31 (0,65; 2,65) p = 0,4508 RD = 0,03 (-0,05; 0,11) p = 0,4479

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Oceniany parametr laboratoryjny	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	TEZ/IVA lub IVA+SoC	Efekt (95% CI)
>140 mmHg oraz wzrost od wartości wyjściowej o >10 mmHg, n/N	7/123 (5,7%)	6/121 (5,0%)	RR = 1,15 (0,40; 3,32) p = 0,7992 RD = 0,01 (-0,05; 0,06) p = 0,7988
Rozkurczowe ciśnienie krwi, średnia			
Średnia wartość wyjściowa (SD) [mmHg]	72,10 (9,50) N = 132	72,20 (9,70) N = 126	MD = -0,10 (-2,44; 2,24) p = 0,9334
Zmiana w 4 tygodniu (SD)	1,90 (8,30) N = 132	-0,30 (7,30) N = 126	MD = 2,20 (0,29; 4,11) p = 0,0236
Zmiana w 8 tygodniu (SD)	2,50 (8,90) N = 132	0,30 (8,50) N = 126	MD = 2,20 (0,08; 4,32) p = 0,0423
>90 mmHg, n/N	16/123 (13,0%)	6/121 (5,0%)	RR = 2,62 (1,06; 6,48) p = 0,0365 RD = 0,08 (0,01; 0,15) NNH = 13 (7; 105) p = 0,0261
>90 mmHg oraz wzrost od wartości wyjściowej o >5 mmHg, n/N	13/123 (10,6%)	1/121 (0,8%)	RR = 12,79 (1,70; 96,25) p = 0,0133 RD = 0,10 (0,04; 0,15) NNH = 11 (7; 25) p = 0,0008

W przypadku oceny skurczowego ciśnienia krwi, nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w jego zmianie, zarówno po 4, jak i po 8 tygodniach ($p = 0,1979$ oraz $p = 0,0957$). Również odsetek pacjentów, u których skurczowe ciśnienie krwi uległo zwiększeniu do > 140 mmHg, lub zwiększeniu do takiej wartości i jednocześnie wzroście od wartości wyjściowej o > 10 mmHg, nie różnił się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami ($p = 0,4479$ oraz $p = 0,7992$).

Z kolei, obserwowano istotne różnice pomiędzy grupami w zmianie rozkurczowego ciśnienia krwi w trakcie badania – różnice były istotne już po 4 tygodniach i utrzymywały się po 8 tygodniach, wskazując na zwiększenie rozkurczowego ciśnienia krwi w grupie otrzymującej terapię trójlekową o średnio 2,20 mmHg: MD = 2,20 (95% CI: 0,29; 4,11), $p = 0,0236$ po 4 tygodniach oraz MD = 2,20 (95% CI: 0,08; 4,32), $p = 0,0423$ po 8 tygodniach. Również odsetek pacjentów, u których odnotowano rozkurczowe ciśnienie krwi >90 mmHg był istotnie wyższy w grupie chorych otrzymujących terapię trójlekową, a ryzyko takiego zdarzenia było istotnie zwiększone: RR = 2,62 (95% CI: 1,06; 6,48), $p = 0,0365$, NNH = 13 (95% CI: 7; 105). Ryzyko wzrostu wartości rozkurczowego ciśnienia krwi do wartości >90 mmHg przy jednoczesnej

zmianie od wartości wyjściowej o >5 mmHg było istotnie, niemal 13-krotnie wyższe wśród chorych otrzymujących terapię trójlekową: RR = 12,79 (95% CI: 1,70; 96,25), p = 0,0133, NNH = 11 (95% CI: 7; 25).

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

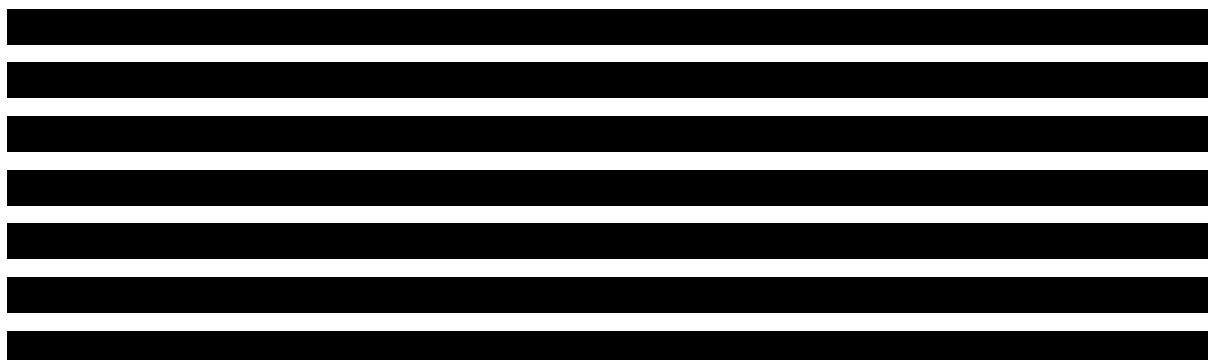
w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

14 Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs Placebo + SoC; populacja heterozygot F/G w wieku ≥12 lat – porównanie pośrednie

14.1 Opis metodyki włączonych badań

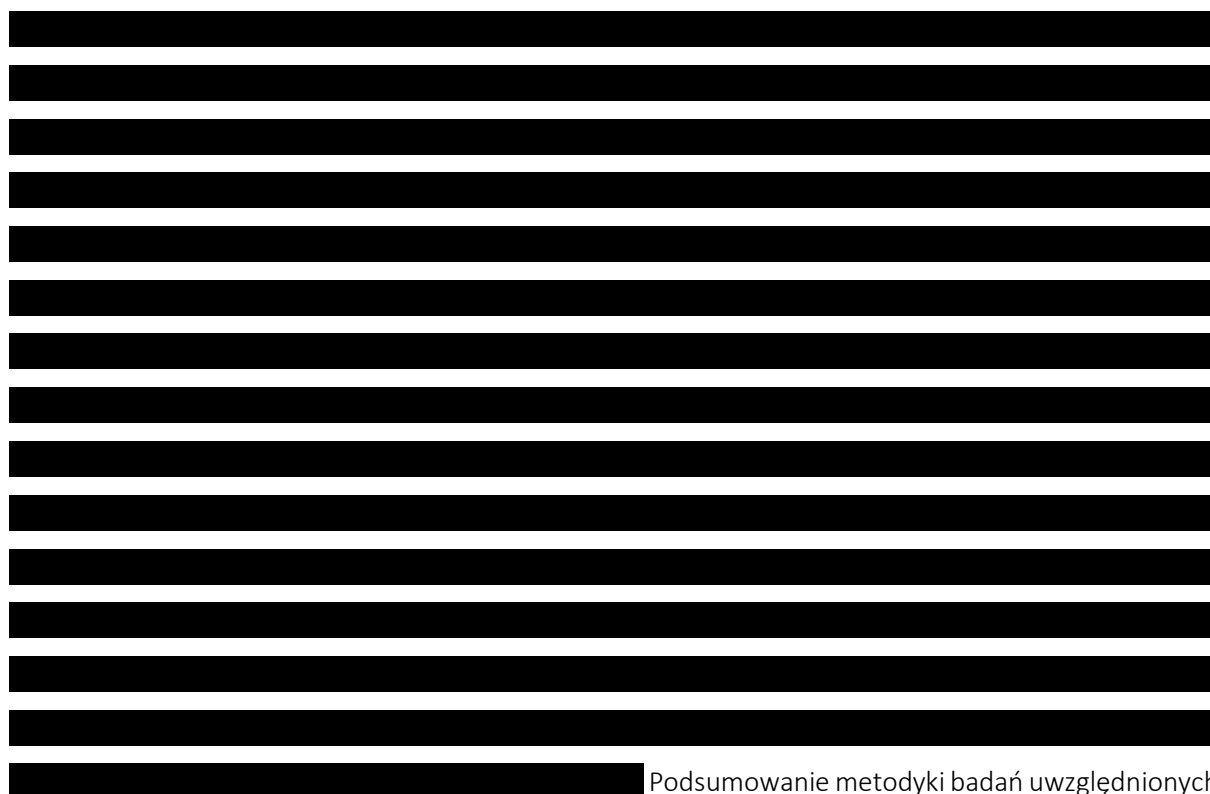
W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań, które bezpośrednio porównywałyby terapię ELX/TEZ/IVA ze standardowym postępowaniem w mukowiscydozie (SoC) u heterozygot F/G. W związku z powyższym Wnioskodawca przeprowadził porównanie tej terapii z terapią SoC, za pomocą porównania pośredniego (ITC, z ang. *indirect treatment comparison*) przez wspólny komparator IVA + SoC, uwzględniając badania porównujące IVA + SoC z placebo + SoC. Po stronie terapii ELX/TEZ/IVA (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC) zidentyfikowano 1 opublikowane badanie, które porównywało ten schemat ze schematem IVA+SoC w populacji chorych F/G: *AURORA F/G* (VX18-445-104, publikacja *Barry 2021*). Natomiast po stronie SoC (SoC+PBO) uwzględniono 3 badania: *STRIVE* (VX08-770-102, publikacja *Ramsey 2011*), *KONNECTION* (VX12-770-111, publikacja *De Boeck 2014*) i *KONDUCT* (VX11-770-110, publikacja *Moss 2015*).

Wszystkie badania były wieloośrodkowymi próbami RCT, z podwójnym zaślepieniem oraz aktywną kontrolą w *AURORA F/G*, a w *STRIVE*, *KONNECTION* i *KONDUCT* kontrolą placebo. Badania *AURORA F/G*, *STRIVE* i *KONDUCT* prowadzone było w układzie grup równoległych (*parallel*), natomiast w *KONNECTION* obecne były grupy o układzie naprzemiennym – pacjenci leczeni w pierwszym okresie przypisanymi interwencjami, po jego zakończeniu i okresie wypłukiwania (*washout*) rozpoczynali kolejny okres leczenia interwencjami z grupy przeciwnej – następowała zamiana interwencji (*crossover*). 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*.



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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR



Podsumowanie metodyki badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 164. Charakterystyka metodyki badań *AURORA F/G*, *STRIVE*, *KONNECTION* i *KONDUCT* uwzględnionych w porównaniu pośrednim; populacja F/G w wieku ≥ 12 lat.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMI/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
Badania porównujące terapię ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC								
<i>AURORA F/G</i> (VX18-445-104, Barry 2021)	superiority	IIA 5/5 (R:2;B:2;W:1)	4 tyg. <i>run-in</i> + 8 tyg. leczenia + 4 tygodnie dodatkowej obserwacji w kierunku bezpieczeństwa [^]	tak	50 vs 45	mITT	96 (Am. Płn., Europa, Australia)	Vertex Pharmaceuticals
Badania porównujące terapię IVA+SoC z PBO+SoC								
<i>STRIVE</i> (VX08-770-102, Ramsey 2011)	superiority	IIA 5/5 (R:2;B:2;W:1)	48 tygodni	tak	83 vs 78	mITT	65 (Am. Płn., Europa, Australia)	Vertex Pharmaceuticals
<i>KONNECTION</i> (VX12-770-111, De Boeck 2014)	superiority	IIA 5/5 (R:2;B:2;W:1)	8 tyg. leczenia jedną i drugą interwencją, rozdzielone 4 tyg. okresem wypłukiwania ⁺	bd.	37 vs 38 ⁺	mITT	12 (USA, Francja, Belgia)	Vertex Pharmaceuticals

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
KONDUCT (VX11-770-110, Moss 2015)	superiority	IIA 5/5 (R:2;B:2;W:1)	24 tygodnie	tak	34 vs 35	mITT	wieloośrodkowe (USA)	Vertex Pharmaceuticals

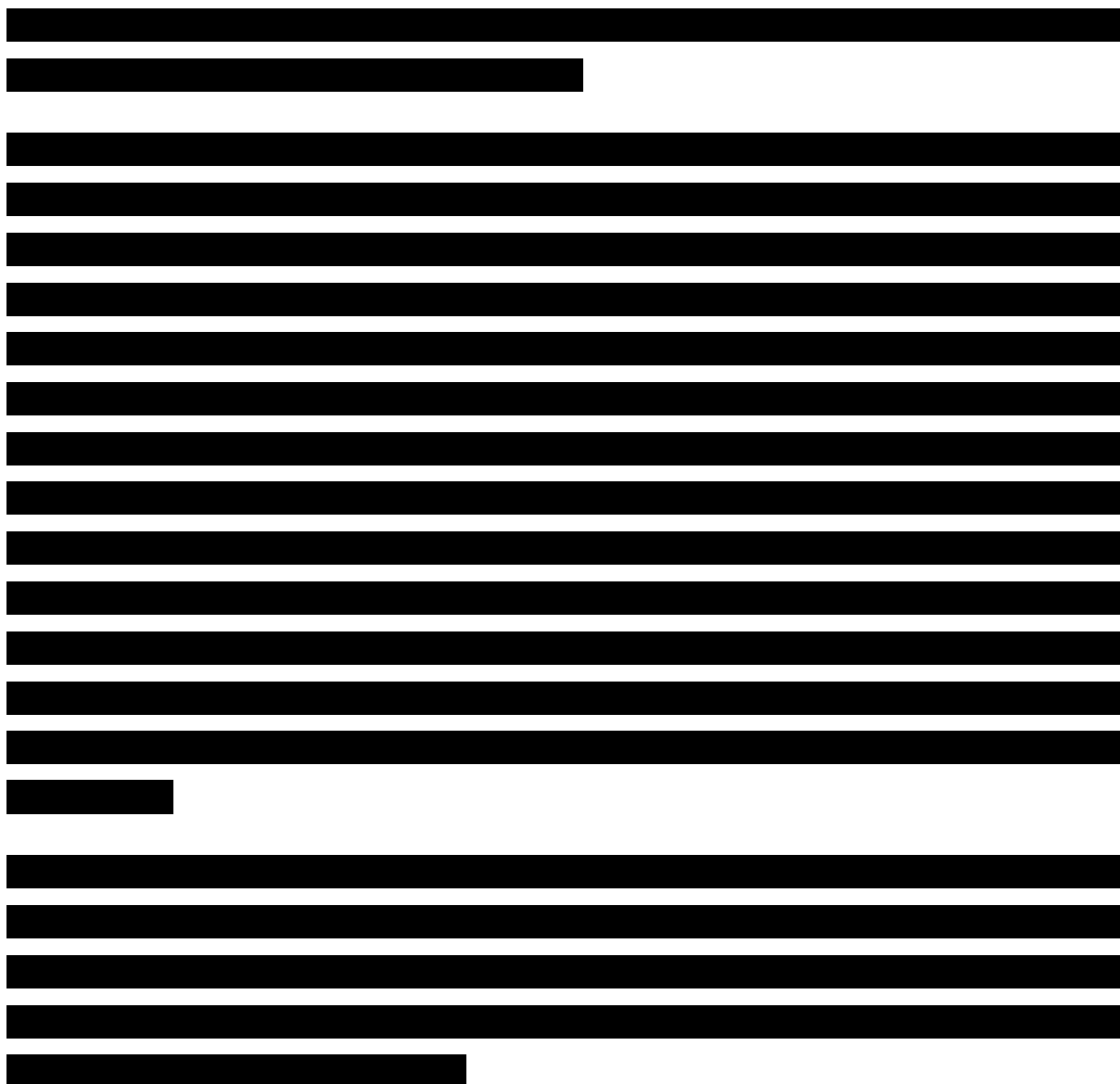
[^] w celu zapewnienia porównywalnych warunków początkowych badania, przed rozpoczęciem właściwego leczenia ocenianego w próbie chorzy o genotypie F/RF otrzymywali wstępnie terapię dwulekową TEZ/IVA przez 4 tygodnie, a chorzy o genotypie F/G terapię IVA (*run-in*);
[†] badanie w układzie naprzemiennym (*crossover*); pacjentów w wyniku randomizacji przydzielano do dwóch sekwencji podawania leków: IVA→PBO, N=20 [sekwencja 1]; PBO→IVA, N=19 [sekwencja 2], rozdzielonych 4-tygodniowym okresem wypłukiwania leków (*washout*); łącznie leczenie IVA otrzymało N=37 pacjentów, a PBO N=38.

Badanie *AURORA F/G (VX18-445-104)* było 8-tygodniowym podwójnie zaślepieniem, RCT z aktywną kontrolą, zaprojektowanym w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności ELX/TEZ/IVA u pacjentów z mukowiscydozą w wieku ≥ 12 lat, którzy są heterozygotyczni pod względem F508del-CFTR z mutacją bramkowania lub rezydualną funkcją drugiego allelu (genotypy F/G i F/RF). Badanie zostało zaprojektowane w celu oceny dodatkowych korzyści ELX/TEZ/IVA w stosunku do obecnego standardu opieki dla każdej populacji: IVA dla F/G (w tym F/R117H) i TEZ/IVA dla F/RF. Badanie składało się z 4-tygodniowego otwartego okresu wstępnego (*run-in*), podczas którego pacjenci otrzymywali IVA lub TEZ/IVA w zależności od genotypu (odpowiednio F/G i F/RF). Po zakończeniu fazy wstępnej pacjentów przydzielono losowo (1:1) do 8 tygodni leczenia za pomocą ELX/TEZ/IVA (N = 132) lub terapii aktywnej kontroli (IVA dla pacjentów F/G [N = 45] lub TEZ /IVA dla pacjentów z F/RF [N = 81]). Niniejszy rozdział dotyczy populacji o genotypie F/G, w związku z czym tylko dane dla takiej populacji zostały przedstawione. W ITC wykonanym przez wnioskodawcę uwzględniono dane na poziomie pacjenta dla podgrupy IVA (chorzy z genotypem F/G, N = 45) i odpowiadających im pacjentów z grupy ELX/TEZ/IVA [N = 50]. W badaniu *AURORA F/G* w przebiegu randomizacji uwzględniono terapię z grupy kontrolnej (IVA vs TEZ/IVA) jako czynnik stratyfikacji, w związku z czym wykorzystanie danych z tej podgrupy pacjentów nie „przerwało” randomizacji. Pozostali pacjenci z badania *AURORA F/G* zostali włączeni do ITC przeprowadzonego w populacji F/RF.

Wszystkie badania uwzględnione po stronie IVA (+SoC) były randomizowanymi podwójnie zaślepienymi badaniami 3 fazy kontrolowanymi placebo. W badaniu *STRIVE (VX08-770-102)* oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii IVA u pacjentów w wieku przynajmniej 12 lat chorych na mukowiscydozę, z mutacją bramkującą *G511D-CFTR* na przynajmniej jednym allelu. Mutacja *G511D* jest najbardziej rozpoznawanym typem mutacji bramkującej, około 4-5% chorych na mukowiscydozę posiada taką mutację na przynajmniej jednym allelu (*Ramsey 2011*). Pacjenci w badaniu w wyniku randomizacji zostali włączeni do grup IVA (N = 83) lub PBO (N = 78), w ramach których leczenie trwało 48 tygodni.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR



We wszystkich badaniach pierwszorzędownym punktem końcowym była ocena bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV₁ (ppFEV₁) po leczeniu w stosunku do wartości wyjściowych. W badaniach oceniano również bezwzględne zmiany wartości w czasie dla oceny stężenia jonów chlorkowych w pocie (SwCl), kwestionariusza CFQ-R w obrębie domeny oddechowej (i pozostałych domen), wskaźnika BMI oraz masy ciała (w postaci wskaźnika z-score masy ciała dla wieku).

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach obejmowała chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leczenia (populacja mITT). Randomizację do grup w badaniach przeprowadzono w stosunku 1:1. W badaniach *AURORA F/G*, *STRIVE* i *KONDUCT* randomizację przeprowadzono z uwzględnieniem czynników stratyfikacji, którymi w badaniu *AURORA F/G* były: terapia z

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

grupy kontrolnej (iwakaftor vs tezakaftor + iwakaftor), procent wartości należnej FEV1 (<70% vs ≥70%) i stężenie jonów chlorkowych w pocie (<30 vs ≥30 mmol/l), w *STRIVE* czynniki stratyfikacji były następujące: wiek (<18 vs ≥18 lat) i procent wartości należnej FEV1 (<70% vs ≥70%), a w *KONDUCT* wiek (6-11, 12-17, ≥18 lat) i procent wartości należnej FEV1 (<70%, ≥70% do ≤90%, >90%). W badaniu *KONNECTION* nie podano informacji o użyciu czynników stratyfikacji podczas randomizacji. Badania prowadzone były z utrzymaniem podwójnego zaślepienia za pomocą placebo dopasowanego do aktywnej interwencji.

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

Tabela 165. Przepływ chorych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim; populacja F/G w wieku ≥12 lat.

Badania	Informacje o przepływie pacjentów podane w publikacjach źródłowych
<i>AURORA F/G</i>	271 pacjentów włączono do 4-tygodniowego okresu wstępnego (<i>run-in</i>), 259 pacjentów poddano randomizacji; 258 (95 z genotypem F/G i 163 z F/RF) otrzymało ≥1 dawkę leczenia i włączono do grupy ELX/TEZ/IVA (N=132) lub kontroli (N=126); odpowiednio 122 (96,8%) vs 131 (99,2%) chorych ukończyło pełny okres badania, 4 (3,2%) vs 1 (0,8%) zakończyło przedwcześnie badanie, żadnego pacjenta nie utracono z obserwacji (<i>lost to follow-up</i>)
<i>STRIVE</i>	217 pacjentów poddano skryningowi, 167 pacjentów poddano randomizacji do grup IVA (N=84) i placebo (N=83); 83 (99%) vs 78 (94%) pacjentów otrzymało przynajmniej jedną dawkę leku. Przedwczesne zakończenie badania przed rozpoczęciem leczenia IVA vs PBO: 6 (7%) vs 10 (12%) pacjentów. Łącznie 77 (93%) pacjentów w grupie IVA i 68 (87%) pacjentów w grupie placebo ukończyło 48-tygodniowe okres leczenia. Odsetek pacjentów stosujących zalecenia lekarskie (<i>adherence</i>) wynosił 91% w grupie iwakaftoru i 89% w grupie placebo. Spośród 145 pacjentów, którzy ukończyli 48-tygodniowe leczenie, tylko 1 pacjent (w grupie placebo) odmówił przystąpienia do otwartej fazy wydłużonej badania (<i>PERSIST, VX08-770-105</i>) – faza wydłużona nie będąca przedmiotem niniejszej analizy.
<i>KONNECTION</i>	Skryning: 42 pacjentów, 3 pacjentów nie spełniło kryteriów (1 miał zmętnienie soczewki, a 2 ostrą infekcję dróg oddechowych, zaostrenie płucne, zmianę terapii w czasie 4 tygodni przed pierwszą dawką leku). Randomizacji poddano 39 pacjentów, 20 włączono do sekwencji 1 (IVA→PBO), a 19 do sekwencji 2 (PBO→IVA). Po 18 pacjentów ukończyło pełne sekwencje i wszyscy zostali włączeni do 2 części badania, którą ukończyli w całości [24-tygodniowa otwarta faza wydłużona nie będąca przedmiotem niniejszej analizy].
<i>KONDUCT</i>	69 pacjentów poddano randomizacji do grup IVA (N=34) i placebo (N=35); wszyscy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Pełny przydzielony okres dawkowania (<i>dosing</i>) ukończyło odpowiednio 32 (94%) vs 35 (100%) pacjentów (IVA vs PBO), a 24-tygodniowy okres leczenia (<i>treatment</i>) odpowiednio 28 (82%) vs 31 (88%). Fazę wydłużoną <i>KONTINUE</i> rozpoczęło odpowiednio 30 vs 35 pacjentów, a wizytę kontrolną po 12 tygodniach ukończyło odpowiednio 27 (90%) vs 34 (97%) pacjentów [faza nie będąca przedmiotem niniejszej analizy].

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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

w analizowanych badaniach oceniono również ryzyko wystąpienia błędów systematycznych, które oszacowano przy pomocy narzędzia ROB2 organizacji *Cochrane Collaboration* (*AURORA F/G*, *STRIVE*, *KONNECTION* i *KONDUCT*). Wyniki tej oceny podsumowano skrótowo w tabeli poniżej, natomiast pełną ocenę przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

Tabela 166. Podsumowanie oceny RoB2 badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim; populacja F/G w wieku ≥ 12 lat.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
AURORA F/G						
Bezwzględna zmiana należnej wartości FEV1 (ppFEV1)	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
Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
STRIVE						
Bezwzględna zmiana należnej wartości FEV1 (ppFEV1)	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
Zaostrzenia płucne	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
KONNECTION						
Bezwzględna zmiana należnej wartości FEV1 (ppFEV1)	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
Zmiana wartości wskaźnika <i>z-score</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
KONDUCT						

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakافتور/tezakافتور/iwakافتور
+ iwakافتور)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Bezwzględna zmiana należnej wartości FEV1 (ppFEV1)	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
Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Wszystkie analizowane badania zostały opisane jako próby kliniczne z poprawnie przeprowadzoną randomizacją. W badaniach tych ryzyko powstania błędu systematycznego wynikającego z nieprawidłowości procesu randomizacji uznano za niskie.

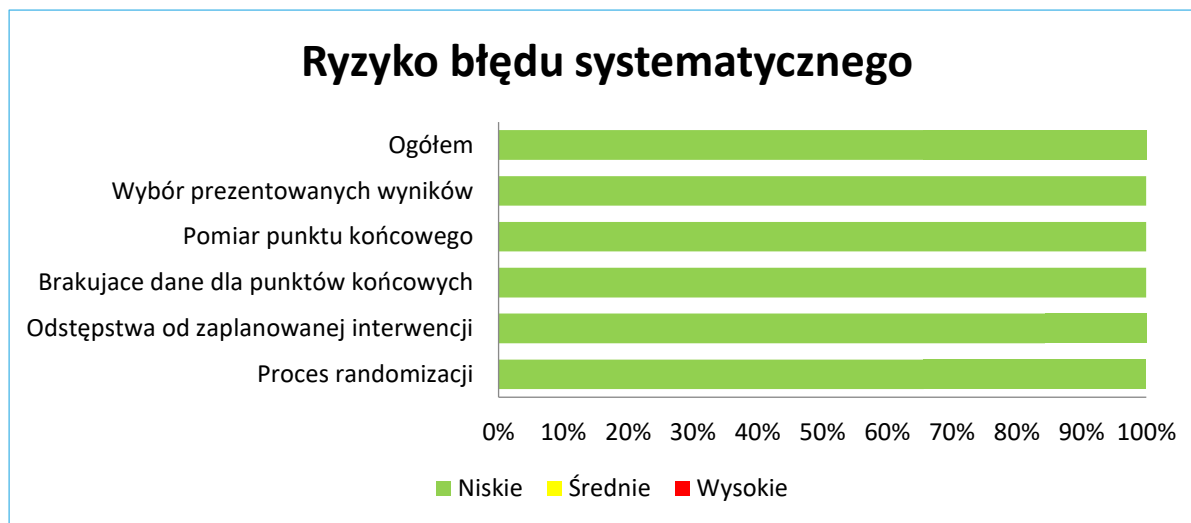
Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od zaplanowanej interwencji uznano za niskie. W obu analizowanych próbach założono co prawda, że ocena skuteczności klinicznej będzie prowadzona wśród chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leczenia, jednak w praktyce prawie wszyscy chorzy biorący udział w badaniu otrzymali leczenie.

Przeważająca większość chorych (> 90%) 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 68. Podsumowanie oceny RoB2 badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim; populacja F/G w wieku ≥ 12 lat.



14.2 Charakterystyka włączonej populacji

14.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

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

Tabela 167. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim; populacja F/G w wieku ≥ 12 lat.

Badanie	Kryterium
Kryteria włączenia	
Jednostka chorobowa	
<i>AURORA F/G</i>	<ul style="list-style-type: none"> Potwierdzona diagnoza mukowiscydozy Ustabilizowana (w ocenie lekarza) mukowiscydoza Heterozygoty względem Phe508del-CFTR i mutacja bramkująca (<i>Phe508del-gating</i>, F/G) lub funkcji rezydualnej (<i>Phe508del-residual function</i>, F/RF) [w regionie, w którym dany genotyp i grupa wiekowa były zatwierdzonymi wskazaniami do leczenia iwakaftorem i/lub tezakaftorem-iwakaftorem] [^]
<i>STRIVE</i>	<ul style="list-style-type: none"> Potwierdzona diagnoza mukowiscydozy z towarzyszącą przewlekłą chorobą zatokowo-płucną lub nieprawidłowościami żołądkowo-jelitowymi/odżywczymi oraz wartością chlorków w pocie >60 mmol/l w ilościowej jontoforezie pilokarpinowej co najmniej raz lub obecność dwóch mutacji wywołujących mukowiscydozę Przynajmniej jeden allel <i>CFTR</i> z mutacją bramkującą <i>G551D</i> (<i>G551D-CFTR</i>); potwierdzony przy użyciu panelu 32 mutacji (Ambry Genetics) [w drugim allelu dozwolona jakakolwiek inna znana lub nieznaną mutacją]
<i>KONNECTION</i>	<ul style="list-style-type: none"> Potwierdzona diagnoza mukowiscydozy Przynajmniej jeden allel <i>CFTR</i> z mutacją <i>G178R</i>, <i>S549N</i>, <i>S549R</i>, <i>G551S</i>, <i>G970R</i>, <i>G1244E</i>, <i>S1251N</i>, <i>S1255P</i>, <i>G1349D</i> [Obecność mutacji <i>G551D-CFTR</i> stanowiła czynnik wykluczenia]
<i>KONDUCT</i>	<ul style="list-style-type: none"> Potwierdzona diagnoza mukowiscydozy z towarzyszącą przewlekłą chorobą zatokowo-płucną Przynajmniej jeden allel <i>CFTR</i> z mutacją <i>Arg117His</i> (<i>R117H</i> <i>CFTR</i>) [Obecność mutacji <i>G551D</i>, <i>G178R</i>, <i>G551S</i>, <i>S549N</i>, <i>S549R</i>, <i>G970R</i>, <i>G1244E</i>, <i>S1251N</i>, <i>S1255P</i>, <i>G1349D</i> stanowiła czynnik wykluczenia]
Czynność układu oddechowego	
<i>AURORA F/G</i>	<ul style="list-style-type: none"> Wartość należna FEV1 $\geq 40\%$ do $\leq 90\%$, ustalona względem wieku, płci oraz wzrostu pacjenta w czasie skryningu
<i>STRIVE</i>	<ul style="list-style-type: none"> Wartość należna FEV1 $\geq 40\%$ do $\leq 90\%$ podczas skryningu, ustalona względem wieku, płci oraz wzrostu pacjenta wg standardów Knudsona
<i>KONNECTION</i>	<ul style="list-style-type: none"> Wartość należna FEV1 $\geq 40\%$ wg standardów Hankinsona dla mężczyzn ≥ 18 lat i kobiet ≥ 16 lat lub wg standardów Wanga dla mężczyzn w wieku $\geq 6-17$ lat i kobiet w wieku 6-15 lat; w czasie skryningu nie wprowadzono górnej granicy dla wartości ppFEV₁
<i>KONDUCT</i>	<ul style="list-style-type: none"> Wartość należna FEV1 $\geq 40\%$ do $\leq 105\%$ u pacjentów w wieku 6-11 lat podczas skryningu i $\geq 40\%$ do $\leq 90\%$ u pacjentów w wieku ≥ 12 lat odpowiadającej dla wieku, płci i wzrostu, wg standardów Hankinsona dla mężczyzn ≥ 18 lat i kobiet ≥ 16 lat lub wg standardów Wanga dla mężczyzn w wieku $\geq 6-17$ lat i kobiet w wieku 6-15 lat

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*

Badanie	Kryterium
Wymogi odnośnie do wcześniejszego leczenia	
<i>AURORA F/G</i>	<ul style="list-style-type: none"> Nie precyzowano [podano w kryteriach wykluczenia]
<i>STRIVE</i>	<ul style="list-style-type: none"> Nie precyzowano [podano w kryteriach wykluczenia]
<i>KONNECTION</i>	<ul style="list-style-type: none"> Nie precyzowano [podano w kryteriach wykluczenia]
<i>KONDUCT</i>	<ul style="list-style-type: none"> Nie precyzowano [podano w kryteriach wykluczenia]
Pozostałe kryteria włączenia	
<i>AURORA F/G</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>STRIVE</i>	<ul style="list-style-type: none"> Mężczyźni lub kobiety w wieku 12 lat lub więcej Wyniki badań laboratoryjnych (hematologiczne, biochemiczne, koagulacji i analiza moczu) bez klinicznie istotnych nieprawidłowości, które w ocenie badacza mogłyby zaburzać wyniki badania Wyrażenie zgody na udział w badaniu oraz gotowość wypełniania postanowień protokołu badania i przestrzegania ustalonych procedur Kobiety w wieku rozrodczym musiały mieć ujemny wynik testu ciążowego w czasie skryningu Osoby w wieku rozrodczym musiały stosować powszechnie uznane metody antykoncepcji
<i>KONNECTION</i>	<ul style="list-style-type: none"> Mężczyźni lub kobiety w wieku 6 lat lub więcej Masa ciała ≥ 15 kg w trakcie skryningu Kobiety w wieku rozrodczym musiały mieć ujemny wynik testu ciążowego w czasie skryningu Osoby w wieku rozrodczym musiały stosować powszechnie uznane metody antykoncepcji
<i>KONDUCT</i>	<ul style="list-style-type: none"> Mężczyźni lub kobiety w wieku 6 lat lub więcej Masa ciała ≥ 15 kg w trakcie skryningu Kobiety w wieku rozrodczym musiały mieć ujemny wynik testu ciążowego w czasie skryningu Osoby w wieku rozrodczym musiały stosować powszechnie uznane metody antykoncepcji

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Kryterium
Kryteria wykluczenia	
Schorzenia współistniejące lub stany kliniczne	
AURORA F/G	<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 ▪ Klinicznie istotna marskość wątroby z lub bez nadciśnienia w żyły wrotnej ▪ Przeszczep narządów 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 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 terapii wstępnej
STRIVE	<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 ▪ Ostre zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenia objawów płucnych lub zmiany w terapii schorzeń płuc i zatok (włączając antybiotyki) w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką terapii analizowanych w badaniu ▪ Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, zdefiniowane jako 3 lub więcej parametrów LFT $>3 \times$ GGN; lub ▪ Nieprawidłowe wyniki testów czynności nerek ▪ Wydłużony odstęp QT/QTc >450 ms lub QTcF >450 ms w czasie skryningu ▪ Przeszczep narządów lub przeszczep hematologiczny ▪ Nadużywanie alkoholu lub używanie narkotyków w ciągu roku poprzedzającego badanie ▪ Zakażenia płucne patogenami związanymi z szybkim pogorszeniem czynności płuc (np. <i>Burkholderia cenocepacia</i>, <i>B. dolosa</i>, <i>Mycobacterium abscessus</i>)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Kryterium
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Jakakolwiek choroba nie związana z mukowiscydozą w czasie 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia (choroba zdef. jest jako ostry stan, ciężki lub nieciężki, np. zapalenie żołądka i jelit)
KONNECTION	<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 ▪ Przeszczep narządów lub przeszczep hematologiczny ▪ Nadużywanie alkoholu, leków lub używanie narkotyków w ciągu roku poprzedzającego badanie ▪ Ostre zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenia objawów płucnych lub zmiany w terapii schorzeń płuc i zatok (włączając antybiotyki) w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką terapii analizowanych w badaniu ▪ Zaćma lub zmętnienie soczewki podczas skryningu
KONDUCT	<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 ▪ Ostre zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenia objawów płucnych lub zmiany w terapii schorzeń płuc i zatok (włączając antybiotyki) w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką terapii analizowanych w badaniu ▪ Przeszczep narządów lub przeszczep hematologiczny ▪ Nadużywanie alkoholu, leków lub używanie narkotyków w ciągu roku poprzedzającego badanie ▪ Kolonizacja patogenami związanymi z szybkim pogorszeniem czynności płuc (np. <i>Burkholderia cenocepacia</i>, <i>B. dolosa</i>, <i>Mycobacterium abscessus</i>) ▪ Jakakolwiek choroba nie związana z mukowiscydozą w czasie 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia (choroba zdef. jest jako ostry stan, ciężki lub nieciężki, np. zapalenie żołądka i jelit)
Stosowanie dodatkowego leczenia/udział w innym badaniu	
AURORA F/G	<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
STRIVE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Jednoczesne stosowanie jakichkolwiek inhibitorów lub induktorów CYP3A4, w tym przyjmowanie leków ziołowych (np. ziele dziurawca) i soku grejpfrutowego/grejpfrutowego. Pacjenci muszą przestać spożywać te produkty na 14 dni przed pierwszą dawką badanego leku i powstrzymać się od spożywania tych produktów do 48 tygodnia do wizyty kontrolnej po zakończeniu leczenia ▪ Stosowanie wziewnego leczenia hipertonicznym roztworem soli. Pacjenci musieli przerwać leczenie wziewnym hipertonicznym roztworem soli fizjologicznej ≥ 4 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki badanego leku

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Kryterium
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Udział w innym badaniu klinicznym z udziałem leku w fazie badań w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania danego leku (którekolwiek dłuższe) przed skryningiem (chorzy stosujący wcześniej iwakaftor mogli wziąć udział w niniejszym badaniu pod warunkiem spełnienia kryteriów włączenia)
<i>KONNECTION</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stosowanie wziewnego leczenia hipertonicznym roztworem soli ▪ Jednoczesne stosowanie jakichkolwiek inhibitorów lub induktorów cytochromu (CYP) P450 3A ▪ Udział w innym badaniu klinicznym z udziałem leku w fazie badań w ciągu poprzednich 30 dni
<i>KONDUCT</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Jednoczesne stosowanie jakichkolwiek inhibitorów lub induktorów cytochromu (CYP) P450 3A ▪ Udział w innym badaniu klinicznym z udziałem leku w fazie badań w ciągu 30 dni przed skryningiem
Wyniki badań laboratoryjnych	
<i>AURORA F/G</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 wg równania Counahan-Barratt u chorych w wieku 12 do 17 lat
<i>STRIVE</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych: <ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina < 10 g/dl • Nieprawidłowa czynność wątroby zdef. jako przekroczenie $\geq 3 \times$ GGN ≥ 3 parametrów: ALT, AST, GTP, ALP, całkowitej bilirubiny • Zaburzenia czynności nerek wyrażone wynikiem oceny wskaźnika przesączania kłębuszkowego <50 ml/min/1,73 m² wg równania Cockcroft-Gault u chorych w wieku ≥ 18 lat oraz <89 ml/min/1,73 m² wg równania Counahan-Barratt u chorych w wieku 12 do 17 lat
<i>KONNECTION</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie przedstawiono
<i>KONDUCT</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, zdefiniowane jako 3 lub więcej parametrów $\geq 3 \times$ GGN: AST, ALT, GGT, ALP, całkowita bilirubina
Pozostałe kryteria wykluczenia	
<i>AURORA F/G</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cięża lub karmienie piersią – kobiety w wieku reprodukcyjnym musiały mieć ujemny wynik testu ciążyowego w momencie skryningu (test z osocza) oraz w momencie rozpoczęcia terapii analizowanych w badaniu

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Kryterium
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W badaniu nie mogła uczestniczyć osoba, która pełniła jednocześnie funkcję w personelu zajmującym się obsługą badania, lub której bliska osoba pełniła taką funkcję
<i>STRIVE</i>	<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 ▪ Brak zgody na stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji
<i>KONNECTION</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ciąża ▪ Brak zgody na stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji
<i>KONDUCT</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ciąża ▪ Brak zgody na stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji

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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Kryteria włączenia do analizowanych badań w były dość zgodne. Do badań włączano pacjentów z potwierdzoną diagnozą mukowiscydozy z towarzyszącą przewlekłą chorobą zatokowo-płucną (*STRIVE* i *KONDUCT*) lub nieprawidłowościami żołądkowo-jelitowymi/odżywczymi oraz wartością chlorków w pocie > 60 mmol/l co najmniej raz lub obecność dwóch mutacji wywołujących mukowiscydozę (*STRIVE*). W badaniu *AURORA F/G* zaznaczono, że choroba musiała być ustabilizowana (w ocenie lekarza).

Do badania *AURORA F/G* włączano pacjentów będących heterozygotami względem Phe508del-CFTR, z obecną mutacją bramkującą (*Phe508del-gating*, F/G) lub funkcji rezydualnej (*Phe508del-residual function*, F/RF) [w niniejszym rozdziale ocena populacji F/RF nie była rozpatrywana, ale w badaniu przedstawiono osobno wyniki dla populacji F/G, które zostały tutaj wykorzystane]. Natomiast do pozostałych badań włączano pacjentów z przynajmniej jednym allelem *CFTR* z mutacją bramkującą: w *STRIVE* była to mutacja *G551D* (w drugim allelu dozwolona jakakolwiek inna znana lub nieznana mutacja), a w *KONNECTION* z mutacją *G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G970R*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P*, *G1349D* (a obecność mutacji *G551D-CFTR* stanowiła czynnik wykluczenia). Do badania *KONDUCT* włączano pacjentów z mutacją *Arg117His* (*R117H* CFTR) (obecność mutacji *G551D*, *G178R*, *G551S*, *S549N*, *S549R*, *G970R*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P*, *G1349D* stanowiła czynnik wykluczenia). Mutacja *R117H* jest klasyfikowana jako mutacja rezydualna (a nie bramkująca), ale pacjenci z genotypem F/*R117H* w ramach leczenia mogą otrzymywać IVA, ale nie TEZ/IVA, w związku z czym badanie to zostało uwzględnione w grupie kontrolnej IVA razem z innymi genotypami F/G (i tak będzie określane). W badaniach *STRIVE*, *KONNECTION* i *KONDUCT* pacjenci z genotypem F/G stanowili tylko część włączonej populacji – z wyjątkiem badania *KONNECTION*, w publikacjach nie podano jaki odsetek chorych stanowili pacjenci o genotypie F/G, nie podano również wyników dla takiej podgrupy.

W badaniach wymagano, by wartość natężonej objętości wydechowej należnej dla płci, wieku oraz wzrostu (ppFEV1) mieściła się w zakresie od $\geq 40\%$ do ≤ 90 . Wyjątkiem było badanie *KONNECTION*, do którego włączano pacjentów z wyjściowym ppFEV1 ≥ 40 p.p. bez określenia górnej granicy.

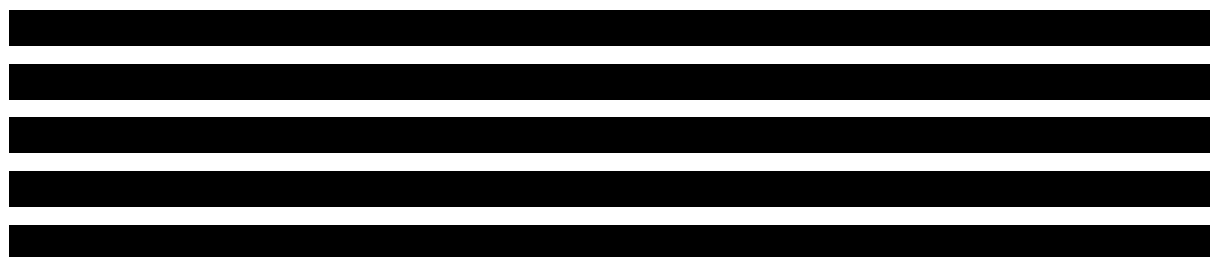
Do badań *AURORA F/G* i *STRIVE* włączano pacjentów w wieku przynajmniej 12 lat, natomiast w badaniach *KONNECTION* i *KONDUCT* mogli wziąć udział pacjenci już od 6 roku życia. Jednak w niniejszej

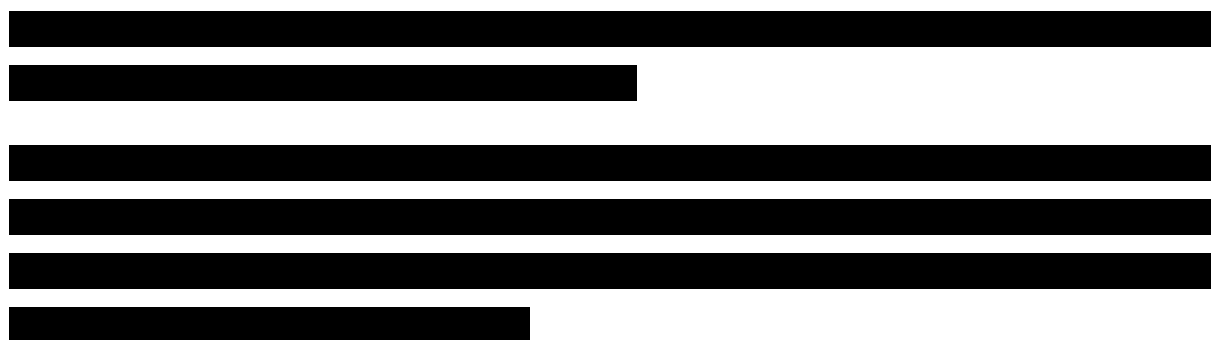
analizie uwzględniono populację od 12 roku życia (postępowanie przyjęte w analizie dostarczonej przed podmiot odpowiedzialny).

W badaniach nie wprowadzono szczegółowych kryteriów odnośnie do wymaganej wcześniejszej terapii. Natomiast zabronione było jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów, umiarkowanych inhibitorów, silnych induktorów lub umiarkowanych induktorów cytochromu P450 3A, w tym spożywanie leków ziołowych o takich właściwościach (co zaznaczono w badaniu *STRIVE*). Zabronione było również stosowanie wziewnego leczenia hipertonicznym roztworem soli (*STRIVE, KONNECTION*); w badaniu *STRIVE* sprecyzowano, że takie leczenie musiało zostać zakończone przynajmniej 4 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki zaplanowanego w badaniu leczenia.

Przedstawione kryteria wykluczenia również były spójne dla analizowanych badań. 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 (*AURORA F/G*), a w przypadku udziału w takim badaniu wymagano określonego okresu wymywania (do 30 dni lub 5 okresów półtrwania otrzymywanego leku, którekolwiek było dłuższe) lub ogółem w innych badaniach klinicznych z udziałem leków będących w fazie badań w okresie 30 dni przed skryningiem (pozostałe badania). W badaniach wymagano również prawidłowej czynności wątroby oraz nerek, co wyrażało się w wymogu uzyskania odpowiednich wartości parametrów laboratoryjnych wskazujących na czynność tych narządów (jedynie w badaniu *KONNECTION* nie przedstawiono takiego kryterium). Z analizowanych badań wykluczano również kobiety w ciąży lub karmiące piersią oraz osoby, które nie wyraziły zgody na stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji.

14.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych





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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Tabela 168.

		Kaftrio® + Kalydeco®		Kaftrio® + Tezacaftor		Kaftrio® + Ivacaftor		Kaftrio® + Tezacaftor + Ivacaftor	
		Wzrost	Waga	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga
Wzrost	Wzrost								
	Wzrost								
Waga	Wzrost								
	Waga								
Wzrost	Wzrost								
	Wzrost								
Waga	Wzrost								
	Waga								
Wzrost	Wzrost								
	Wzrost								
Waga	Wzrost								
	Waga								

^ dane z materiałów

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

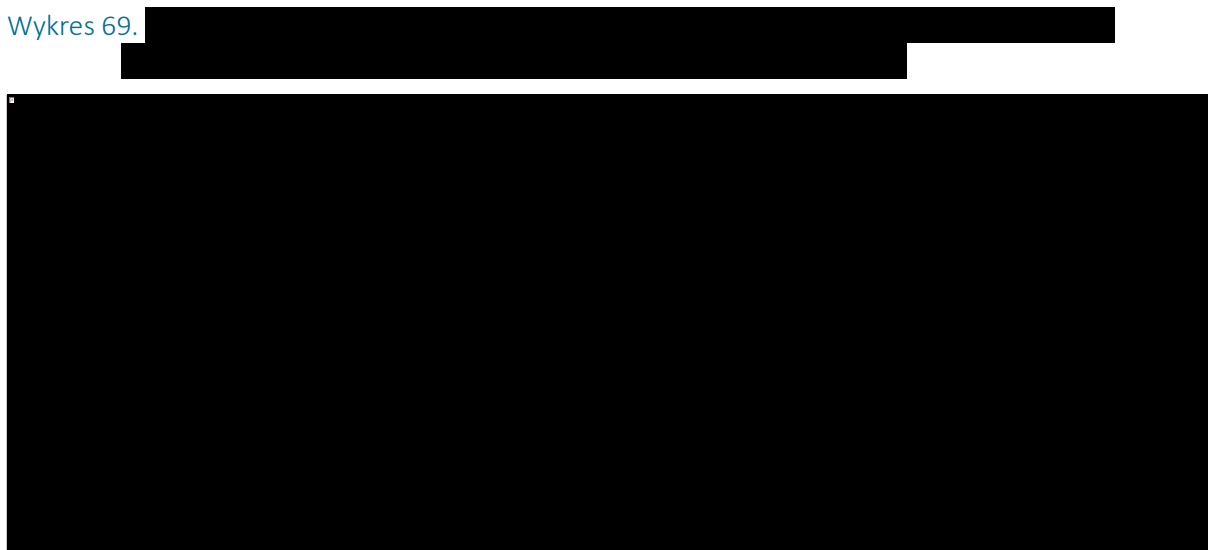
w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

[Redacted text block]

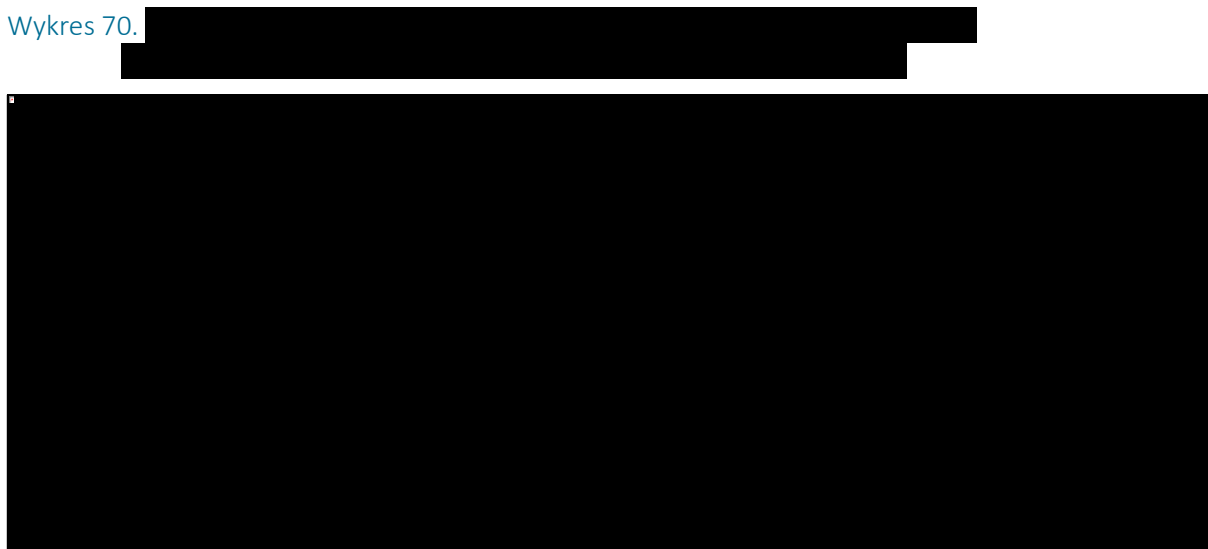
[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wykres 69.



Wykres 70.



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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Wykres 71.



Wykres 72.



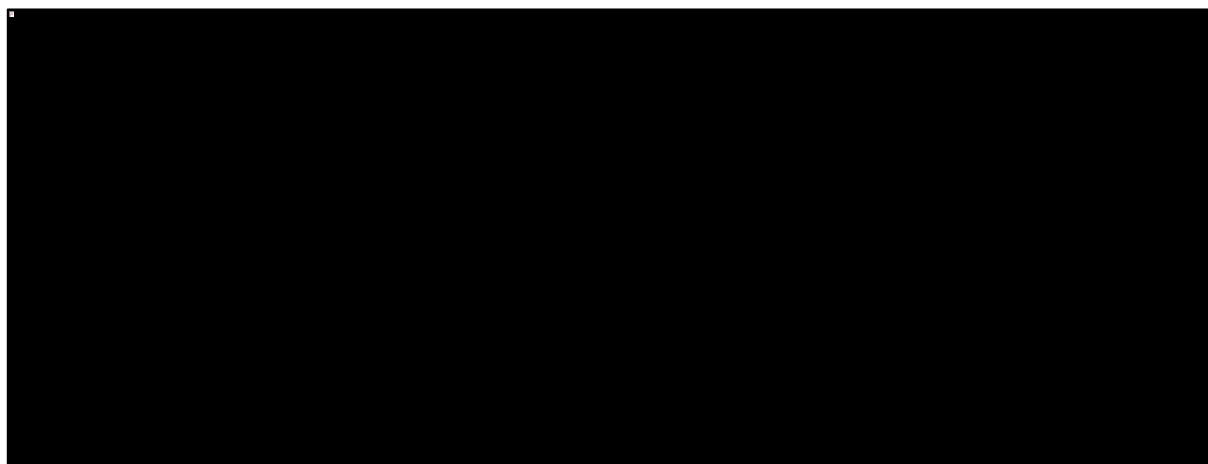
Wykres 73.



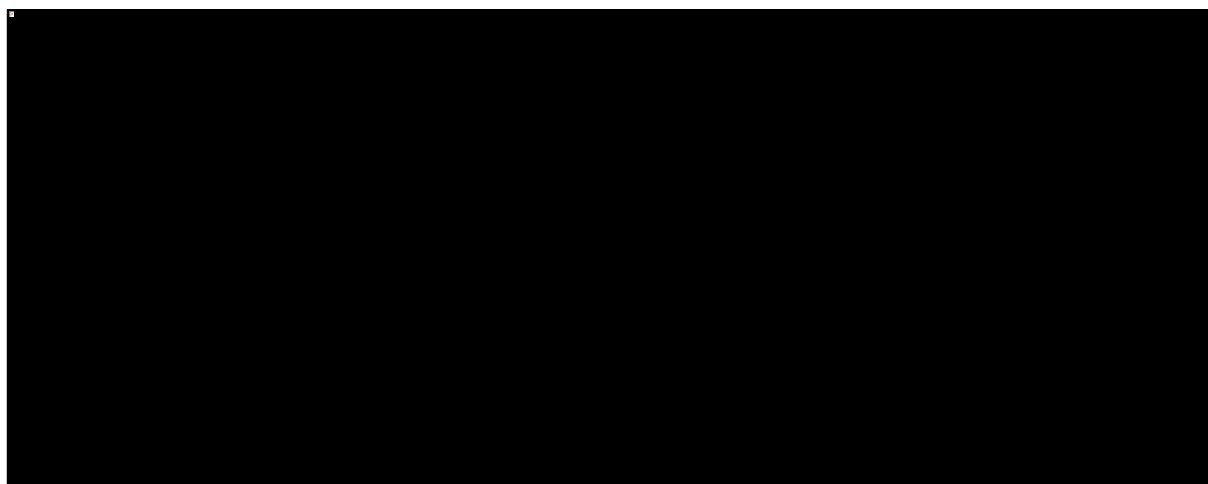
Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakافتور/tezakافتور/iwakaافتور
+ iwakaافتور)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Wykres 74.



Wykres 75.



14.2.3 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 (*AURORA F/G*, *STRIVE*, *KONNECTION* i *KONDUCT*), w celu określenia wiarygodności zewnętrznej badań. Z uwagi na niemal bardzo podobne kryteria włączenia i wkluczenia w badaniach, nie duplikowano tych danych a badania rozpatrywano łącznie (z zaznaczeniem badań w przypadku różnic).

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Tabela 169. Zestawienie kryteriów włączenia pacjentów do proponowanego programu lekowego z głównymi kryteriami selekcji do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim – *AURORA F/G*, *STRIVE*, *KONNECTION* i *KONDUCT*, populacja F/G w wieku ≥ 12 lat.

Program lekowy	<i>AURORA F/G</i> , <i>STRIVE</i> , <i>KONNECTION</i> i <i>KONDUCT</i>	Komentarz
Kryteria włączenia		
Jednostka chorobowa		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ potwierdzone rozpoznanie mukowiscydozy ▪ obecność co najmniej jednej mutacji F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (ang. <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>, CFTR) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ potwierdzona diagnoza ustabilizowanej mukowiscydozy ▪ <i>AURORA F/G</i>: heterozygoty względem Phe508del-CFTR i mutacja bramkująca (<i>Phe508del-gating</i>, F/G) lub funkcji rezydualnej (<i>Phe508del-residual function</i>, F/RF) ▪ <i>STRIVE</i>: ≥ 1 allel <i>CFTR</i> z mutacją bramkującą <i>G551D</i> (<i>G551D-CFTR</i>) ▪ <i>KONNECTION</i>: ≥ 1 allel <i>CFTR</i> z mutacją G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D ▪ <i>KONDUCT</i>: ≥ 1 allel <i>CFTR</i> z mutacją <i>Arg117His</i> (R117H <i>CFTR</i>) 	<p style="text-align: center;">KRYTERIA ZGODNE</p> <p>Zarówno w programie, jak i w badaniu <i>AURORA F/G</i> włączani są chorzy z mukowiscydozą z obecną co najmniej jedną mutacją F508del-CFTR. W pozostałych badaniach włączano pacjentów z przynajmniej jednym allelem <i>CFTR</i> z mutacją bramkującą (włączając <i>Arg117His</i>), więc nie wszyscy chorzy biorący w nich udział mieli genotyp F/G, ale w niniejszej analizie uwzględniono dane wyłącznie od pacjentów z genotypem F/G, pochodzące z materiałów dostarczonych przez podmioty odpowiedzialny (dostęp z poziomu pacjentów)</p>
Pozostałe		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek co najmniej 6 lat 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>AURORA F/G</i> i <i>STRIVE</i>: wiek ≥ 12 lat ▪ <i>KONNECTION</i> i <i>KONDUCT</i>: wiek ≥ 6 lat 	<p style="text-align: center;">KRYTERIA CZĘŚCIOWO ZGODNE</p> <p>Do badań włączano pacjentów w wieku ≥ 6 lub ≥ 12 lat, jednak w analizie ITC uwzględniono pacjentów w wieku ≥ 12 (celem jak najlepszego dopasowania populacji do populacji badania <i>AURORA F/G</i>, w którym uczestniczyli chorzy ≥ 12 lat), więc nieco starszych niż pacjenci, którzy mogą rozpocząć leczenie w ramach programu lekowego. Jednak dostępne są dane dla pacjentów w wieku 6-11 lat z badań bez randomizacji.</p>
Pozostałe		
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>AURORA F/G</i>: ustabilizowana mukowiscydoza w ocenie lekarza ▪ <i>AURORA F/G</i>, <i>STRIVE</i>, <i>KONDUCT</i>: ppFEV1 $\geq 40\%$ do $\leq 90\%$ ▪ <i>KONNECTION</i>: $\geq 40\%$ ▪ 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 	<p style="text-align: center;">KRYTERIA CZĘŚCIOWO ZGODNE</p> <p>W żadnym z badań nie odnaleziono informacji na temat kryteriów związanych z wcześniejszą opieką ośrodka czy też opinią lekarską, jednak wskazanie w nich, że choroba musiała być ustabilizowana może nawiązywać do tych założeń programu. Również wskazanie gotowości do przestrzegania protokołu i procedur oraz pozostania na ustalonej dawce dodatkowego leczenia wskazują na pozostawanie pod opieką ośrodka specjalistycznego, chociażby w czasie wizyt kontrolnych.</p>

Program lekowy	AURORA F/G, STRIVE, KONNECTION i KONDUCT	Komentarz
W badaniach RCT dodatkowo wymagano ppFEV1 $\geq 40\%$ do $\leq 90\%$ – takiego kryterium nie zastosowano w programie.		
Kryteria wykluczenia		
Schorzenia współistniejące lub stany kliniczne		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ nadwrażliwość na iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor lub jakąkolwiek substancję pomocniczą zawartą w leku ▪ stan po przeszczepieniu narządu ▪ ciężka niewydolność wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) ▪ dziedziczna nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy (typu Lapp) lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy 	<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 ▪ Klinicznie istotna marskość wątroby z lub bez nadciśnienia w żyły wrotnej (AURORA F/G) ▪ Przeszczep narządów 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 podstawnomórkowego skóry oraz raka szyjki macicy in situ w stadium 0 (przy braku nawrotu tych nowotworów w ciągu ostatnich 5 lat) (AURORA F/G) ▪ 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 rozpoczęciem leczenia w badaniach ▪ Zakażenia płucne patogenami związanymi z szybkim pogorszeniem czynności płuc (np. <i>Burkholderia cenocepacia</i>, <i>B. dolosa</i>, <i>Mycobacterium abscessus</i>) ▪ Ostre schorzenia nie związane z mukowiscydozą (np. niezżyt żołądka i jelit) w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniach ▪ Zaćma lub zmętnienie soczewki (KONNECTION) ▪ Wydłużony odstęp QT/QTc >450 ms lub QTcF >450 ms w czasie skryningu (STRIVE) 	<p style="text-align: center;">KRYTERIA CZĘŚCIOWO ZGODNE</p> <p>Schorzenia współistniejące uniemożliwiające włączenie do programu lekowego uwzględniają ciężką niewydolność wątroby, stan po przeszczepieniu narządu, dziedziczną nietolerancję galaktozy, niedobór laktazy lub zespół złego wchłaniania oraz nadwrażliwość na lek. Ciężkie schorzenia wątroby stanowiły kryterium wyłączenia w badaniu AURORA F/G, z pozostałych badaniach nie sprecyzowano. Podobnie, stan po przeszczepieniu narządów uniemożliwił przystąpienie do prób klinicznych. Wśród innych schorzeń wykluczających możliwość włączenia do badań nieuwzględnionych w programie lekowym były ostre zakażenia szczególnie dotyczące układu oddechowego. Ogółem schorzenia współistniejące lub stany kliniczne stanowiące kryterium wykluczenia były szersze w badaniach klinicznych niż w programie lekowym, co było oczekiwane, ponieważ w badaniach klinicznych dobiera się populację w ten sposób, aby wyeliminować wpływ innych chorób na stan pacjenta i wykazać wpływ badanego leku na daną jednostkę chorobową.</p>

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Program lekowy	AURORA F/G, STRIVE, KONNECTION i KONDUCT	Komentarz
Stosowanie dodatkowego leczenia/udział w innym badaniu		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ konieczność stosowania silnych induktorów izoenzymu CYP3A takich jak: ryfampicyna, ryfabutyna, fenobarbital, karbamazepina, fenytoina i ziele dziurawca 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Udział w innym badaniu klinicznym oceniającym lek (w <i>AURORA F/G</i>: lek inny niż modulator białka CFTR produkowany przez firmę Vertex, w <i>STRIVE</i>: inhibitory lub induktory CYP3A4), w ciągu 28 dni lub 5 okresów półtrwania danego leku (którekolwiek dłuższe) przed skryningiem (okres ten mógł zostać wydłużony według lokalnej praktyki klinicznej) ▪ <i>AURORA F/G</i>: Stosowanie zabronionych terapii (zdefiniowanych protokołem badania) w trakcie określonego okna czasowego przed rozpoczęciem leczenia w badaniu ▪ <i>STRIVE</i>: Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów, umiarkowanych inhibitorów, silnych induktorów lub umiarkowanych induktorów cytochromu P450 3A, w tym spożywanie leków ziołowych (np. ziele dziurawca), soku grejpfrutowego lub grejpfrutowego, pomarańczy sewilskiej lub marmolady, w ciągu 14 dni od podania badanych leków [uczestnicy muszą przestać spożywać te artykuły od 14 dni przed 1 dniem badania do wizyty kontrolnej dotyczącej bezpieczeństwa] ▪ <i>STRIVE</i>: Stosowanie wziewnego leczenia hipertonicznym roztworem soli [uczestnicy muszą przestać stosować fizjologicznej ≥ 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w badaniu] ▪ <i>KONNECTION, KONDUCT</i>: Jednoczesne stosowanie inhibitorów lub induktorów cytochromu (CYP) P450 3A 	<p style="text-align: center;">KRYTERIA ZGODNE</p> <p>Stosowanie silnych induktorów izoenzymu CYP3A stanowi kryterium wykluczenia z programu lekowego. W przypadku analizowanych badań klinicznych kryteria wyłączenia były zgodne pomiędzy próbami i uwzględniały: udział w innym badaniu oceniającym lek inny niż modulator białka CFTR produkcji firmy Vertex oraz stosowanie zabronionych w protokole terapii, tj. silnych inhibitorów, umiarkowanych inhibitorów, silnych induktorów lub umiarkowanych induktorów cytochromu P450 3A, w tym spożywanie leków ziołowych (np. ziele dziurawca), soku grejpfrutowego lub grejpfrutowego, pomarańczy sewilskiej lub marmolady.</p>
Wyniki badań laboratoryjnych		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ w przypadku aktywności AlAT lub AspAT $> 5 \times$ GGN [górną granicą normy] bądź z aktywnością AlAT lub AspAT $> 3 \times$ GGN przy stężeniu bilirubiny $> 2 \times$ GGN 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych (<i>AURORA F/G, STRIVE</i>): <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 (w <i>STRIVE</i> < 89 ml/min/1,73 m²) u chorych w wieku 12 do 17 lat 	<p style="text-align: center;">KRYTERIA ZGODNE</p>

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Program lekowy	AURORA F/G, STRIVE, KONNECTION i KONDUCT	Komentarz
	<ul style="list-style-type: none"> w <i>KONDUCT</i>: zaburzenia czynności wątroby, zdef. jako ≥ 3 parametrów $\geq 3 \times$ GGN: AST, ALT, GGT, ALP, całkowita bilirubina w <i>KONNECTION</i> – nie sprecyzowano 	
Pozostałe kryteria		
<ul style="list-style-type: none"> ciąża, planowanie ciąży oraz karmienie piersią po rozważeniu korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki brak zgody na monitorowanie efektów klinicznych leczenia na podstawie danych zebranych przez świadczeniodawcę lub płatnika w systemach informatycznych 	<ul style="list-style-type: none"> ciąża, planowanie ciąży oraz karmienie piersią po rozważeniu korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki brak wyrażenia zgody na udział w badaniu oraz gotowości wypełniania postanowień protokołu badania i przestrzegania ustalonych procedur 	KRYTERIA ZGODNE

CFTR – gen mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (z ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*).

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

W ramach porównania pośredniego uwzględniono jedno badanie po stronie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC: *AURORA F/G* (VX18-445-104, publikacja Barry 2021). Natomiast po stronie SoC (SoC+PBO) uwzględniono 3 badania: *STRIVE* (VX08-770-102, publikacja Ramsey 2011), *KONNECTION* (VX12-770-111, publikacja De Boeck 2014) i *KONDUCT* (VX11-770-110, publikacja Moss 2015). We wszystkich badaniach obecna była również grupa IVA+SoC, stanowiąca element łączący badania i umożliwiający wykonanie porównania pośredniego. Szczegóły odnośnie interwencji zastosowanych w każdym z tych badań podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 170. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim, populacja F/G w wieku ≥ 12 lat.

Badanie	Interwencja	Kontrola	Dodatkowe informacje
<i>AURORA F/G</i>	Faza wstępna (run-in) 4 tygodnie: iwakaftor (IVA) w dawce 150 mg co 12 h [q12h] (pacjenci z genotypem F/G) lub tezaftor w dawce 100 mg raz dziennie [gd] w skojarzeniu z iwakaftorem (TEZ/IVA) (pacjenci z genotypem F/RF). Okres wstępny został zaprojektowany w celu ustalenia		<ul style="list-style-type: none"> <u>Zmiana dawki</u> nie była dozwolona, ale możliwe było czasowe wstrzymanie lub zakończenie podawania leków (decyzja badacza)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Interwencja	Kontrola	Dodatkowe informacje
	<p>wiarygodnych wartości wyjściowych w trakcie leczenia (TEZ/IVA) dla danego okresu leczenia.</p> <p>Okres leczenia 8 tygodni:</p> <p>Elaksakaftor/tezakaftor/iwakaftor (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC)</p> <p>Eleksakaftor 200 mg podawany raz dziennie [qd] w skojarzeniu z tezakaftorem 100 mg i iwakaftorem 150 mg.</p> <p>Grupa kontrolna – odpowiadająca leczeniu z fazy wstępnej: IVA lub TEZ/IVA (w zależności od genotypu): + Placebo dopasowane do schematu dawkowania w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC.</p> <p>We wszystkich grupach podawano placebo dopasowane do leków i podawane w taki sposób, aby utrzymać zaślepienie stosowanych interwencji we wszystkich schematach leczenia; wszyscy chorzy otrzymywali taką samą liczbę tabletek dziennie.</p> <p>W obu ramionach leczenie prowadzono przez 8 tyg.</p>		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zakończenie leczenia: jeśli w ocenie pacjenta, badacza, sponsora będzie to w najlepszym interesie pacjenta, np. w przypadku potwierdzenia ciąży (pacjentki lub partnerki pacjenta), rozwoju stanu chorobowego wymagającego długotrwałej terapii zarobionymi lekami lub przedłużoną przerwą w przyjmowaniu badanego leku, wystąpienia AEs zagrażających życiu pacjenta lub ciężkich (<i>serious</i>) AEs istotnie narażających bezpieczeństwa pacjenta, zwiększenia aktywności ALT lub AST lub wydłużeniu odstępu QT odpowiadających kryteriom wykluczenia; w przypadku braku <i>compliance</i> pacjenta ▪ Czasowe wstrzymanie leczenia: ALT lub AST >8 × GGN, ALT lub AST >5 × GGN utrzymujące się >2 tygodnie, ALT lub AST >3 × GGN przy jednoczesnym stężeniu całkowitej bilirubiny >2 × GGN i/lub obecności żółtaczki klinicznej; jeśli nie zostanie zidentyfikowana przekonująca alternatywna przyczyna dla podwyższonych transaminaz (np. stosowanie paracetamolu, wirusowe zapalenie wątroby lub spożycie alkoholu), niezależnie od tego, czy poprawiły się wartości ALT lub AST, leczenie badanym lekiem należy na stałe przerwać. U pacjentów, u których przerwano leczenie z powodu podwyższonej aktywności aminotransferaz, należy ściśle monitorować ich aktywność do czasu normalizacji poziomów lub powrotu do wartości wyjściowych. Badany lek można wznowić, gdy transaminazy powrócą do wartości wyjściowych lub osiągną wartość $\leq 2 \times$ GGN, w zależności od tego, która wartość jest wyższa
STRIVE	<p>Iwakaftor (IVA+SoC) – w dawce 150 mg co 12 h przez 48 tygodni</p> <p>Placebo (PBO+SoC) – podawane jak IVA przez 48 tygodni</p> <p>Przez cały okres badania pacjenci kontynuowali stosowanie standardowej terapii, z wyjątkiem soli hipertonicznej, która była zabroniona (nie jest zatwierdzona przez organy regulacyjne w Stanach Zjednoczonych jako terapia mukowiscydozy).</p> <p>Okres leczenia 48 tygodni.</p>		
KONNECTION	<p>Część 1 (crossover). 8-tygodniowe, podwójnie zaślepiene badanie RCT, w układzie grup naprzemiennych (<i>crossover</i>), uwzględniające 4-8-tygodniowy okres wypłukiwania</p>		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie przedstawiono

Badanie	Interwencja	Kontrola	Dodatkowe informacje
	<p>(washout). Chorzy w wyniku randomizacji przydzielani do dwóch sekwencji podawania leków:</p> <p>sekwencja 1: iwakaftor → placebo, rozdzielone 4-tygodniowym okresem wyplukiwania leków (washout)</p> <p>sekwencja 2: placebo → iwakaftor, rozdzielone 4-tygodniowym okresem wyplukiwania leków (washout)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Iwakaftor (IVA) w dawce 150 mg co 12 godzin (q12h) przez 8 tygodni. ▪ Placebo (PBO) q12h przez 8 tygodni. ▪ Część 2 [nie opisywana w niniejszym raporcie]. Otwarta, 24-tygodniowa faza wydłużona oceniająca długoterminowe utrzymywanie się obserwowanych efektów leczenia: IVA 150 mg q12h przez 16 tyg. pacjenci przydzieleni do sekwencji 1 w części 1 (IVA→PBO) mieli maksymalnie 16 tygodni ciągłego stosowania IVA, natomiast pacjenci przydzieleni do sekwencji 2 mieli maksymalnie 24 tygodnie ciągłego stosowania IVA. 		
<i>KONDUCT</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Iwakaftor (IVA+SoC) – w dawce 150 mg (Kalydeco; Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Boston MA, USA) co 12 h przez 24 tygodnie ▪ Placebo (PBO+SoC) – podawane jak IVA przez 24 tygodnie <p>Okres leczenia 24 tygodnie.</p>		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie przedstawiono

Schematy i przebieg badań były podobne pod wieloma względami. Wszystkie były badaniami 3 fazy z podwójnym zaślepieniem i grupą kontrolną. Badania *AURORA F/G*, *STRIVE* i *KONDUCT* prowadzone były w układzie równoległym, a *KONNECTION* w układzie naprzemiennym (*crossover*), w którym chorzy naprzemiennie po sobie otrzymywali przez 8 tygodni jedną i drugą interwencję – IVA vs PBO (rozdzielone 4-tygodniowym okresem wyplukiwania leków). W badaniach *AURORA F/G* i *KONNECTION* okres leczenia wynosił 8 tygodni, w *KONDUCT* 24 tygodnie, a w *STRIVE* 48 tygodni (porównanie wykonano dla wyników uzyskanych po 8 tygodniach leczenia).

Tylko w badaniu *AURORA F/G* obecny był 4-tygodniowy okres wstępny (*run-in*), w którym wszyscy pacjenci F/G otrzymywali IVA. Okres wstępny został zaprojektowany w celu ustalenia wiarygodnych wartości wyjściowych w trakcie leczenia (IVA) dla danego okresu leczenia. W badaniach poszczególne leki podawane były w takim samym dawkowaniu, zgodnym z zalecanym. We wszystkich grupach podawano placebo dopasowane do leków i podawane w taki sposób, aby utrzymać zaślepienie stosowanych interwencji we wszystkich schematach leczenia.

W badaniach *AURORA F/G* i *STRIVE* dopuszczono standardowe leczenie (SoC) stosowane w ramach terapii mukowiscydozy, które było kontynuowane w trakcie terapii. W publikacjach do badań *KONNECTION* i *KONDUCT* jednoznacznie nie podano, że chorzy otrzymywali dodatkowe leczenie, ale standardowa terapia nie była zakazana. W kryteriach wykluczenia podano, że zabronione było jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów, umiarkowanych inhibitorów, silnych induktorów lub umiarkowanych induktorów cytochromu P450 3A. Zabronione było również stosowanie wziewnego leczenia hipertonicznym roztworem soli (*STRIVE*, *KONNECTION*). Na tej podstawie można przyjąć, że pacjenci oprócz ocenianych interwencji (IVA i PBO) otrzymywali standardową terapię stosowaną w leczeniu mukowiscydozy (SoC).

W badaniach *AURORA F/G* i *STRIVE* sprecyzowano dokładnie wymogi odnośnie 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) przewlekle, 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 chorzy stosujący takie leczenie powinni mieć wykonywane badania spirometryczne według odpowiednich zaleceń.

Można przypuszczać, że w badaniach *KONNECTION* i *KONDUCT* obecne były takie same lub podobne wymogi odnośnie wcześniejszego leczenia (ze względu na podobny rodzaj badania – ta sama jednostka chorobowa, te same oceniane interwencje i punkty końcowe), jednak brak dostępu do protokołów badań uniemożliwia weryfikację tego.

14.4 Zakres analiz porównania pośredniego

Ze względu na brak danych z badań RCT bezpośrednio porównujących ELX/TEZ/IVA ze standardową opieką medyczną (SoC) przeprowadzone zostało porównanie pośrednie, poprzez wspólny komparator – terapię IVA+SoC. Z uwagi na obecność jedynie dwóch porównywanych interwencji (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC oraz PBO+SoC), a także obecność tylko jednego wspólnego komparatora (IVA+SoC), obliczenia porównania pośredniego postanowiono przeprowadzić prostą metodą Buchera. Szczegóły odnośnie do tej metody przedstawiono w rozdziale poświęconym opisowi metod statystycznych wykorzystanych w niniejszym raporcie.

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, częstość występowania infekcyjnych zaostrzeń płucnych, w tym ciężkich, a także wartość współczynnika BMI.

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

Tabela 171. Zestawienie punktów końcowych oceny skuteczności klinicznej w ramach porównania pośredniego ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/G w wieku ≥ 12 lat.

Punkt końcowy	Definicja	Minimalna różnica istotna klinicznie wyniku danego punktu końcowego (MCID)	Kategoria wg wytycznych i uzasadnienie (APD Kaftrio 2022)
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: Punkt końcowy istotny klinicznie, 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 bezwzględnie, jak i 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: <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[†]
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</i> 2019)	AOTMIT: Punkt końcowy o wiarygodnie wykazanym związku z punktem końcowym istotnym klinicznie (śmiertelnością) w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Punkt końcowy	Definicja	Minimalna różnica istotna klinicznie wyniku danego punktu końcowego (MCID)	Kategoria wg wytycznych i uzasadnienie (APD Kaftrio 2022)
			<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[†]
Stężenie 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 • parametr poddany walidacji jako punkt końcowy w badaniach klinicznych oceniających skuteczność modulatora CFTR, poprzez istotną korelację z poprawą ppFEV1^{††}

[†] zgodnie z wynikami opublikowanego przeglądu systematycznego *Habib 2015* (APD Kaftrio 2022);

^{††} wartość FEV1, w większości badań wyrażona jako odsetek wartości należącej (ppFEV1), stanowiła istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności we wszystkich (16/16) badaniach włączonych do przeglądu walidacyjnego, które oceniały ten parametr (APD Kaftrio 2022);

- [^] 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 2022*);
- ^{^^} 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 2022*).

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 2022*). 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 2022*).

Okres obserwacji w badaniu *AURORA F/G*, prezentującym wyniki dla porównania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+IVA+SoC, wynosił 8 tygodni. Natomiast w badaniach uwzględnionych w porównaniu PBO+IVA+SoC vs PBO+SoC okresy obserwacji różniły się między sobą – od 8 tygodni w *KONNECTION*, poprzez 24 tygodnie w *KONDUCT*, aż do 48 tygodni w *STRIVE*. W analizie wykorzystano okres obserwacji taki jak w badaniu *AURORA F/G*, czyli 8 tygodni. Był to czas wystarczający na wykazanie istotnych statystycznie i klinicznie efektów terapii trójlekowej i dwulekowej, ponieważ zgodnie z przedstawionymi w niniejszym raporcie danymi literaturowymi są one osiągnięte już w 4 tyg. od rozpoczęcia leczenia i utrzymują się w dalszym okresie obserwacji.

W obliczeniach porównania pośredniego dla danych ciągłych obliczana była różnica średnich (MD) pomiędzy analizowanymi interwencjami, wraz z jej 95% przedziałem ufności (95% CI). Wykorzystywano dane z porównania sieciowego wykonanego w analizie dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny. Korzystano w niej z danych z poziomu pacjentów, stąd wszystkie uzyskane informacje dotyczą populacji pacjentów o genotypie F/G. Natomiast w publikacjach źródłowych do badań oceniających porównanie PBO+IVA+SoC vs PBO+SoC (*STRIVE, KONNECTION, KONDUCT*) włączona populacja była szersza, ponieważ do badania kwalifikowano pacjentów z przynajmniej jednym allelem G (włączając F/R117H) i nie przedstawiono oddzielnych wyników dla podgrupy pacjentów z genotypem F/G. W związku z

powyższym brak jest danych dotyczących wyników poszczególnych punktów końcowych w postaci średnich zmian wyniku wewnątrz grupy oraz średniej różnicy między grupami dla pojedynczych badań (w materiałach dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny dostępne są wyniki metaanalizy danych z tych trzech badań).

14.5 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. [REDACTED]

14.5.1 Jakość życia – CFQ-R, domena oddechowa

Poniższa tabela zawiera 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+IVA+SoC uwzględniono wynik badania *AURORA F/G* (VX18-445-104, publikacja *Barry 2021*), a dla porównania PBO+SoC vs IVA+SoC – uwzględniono wynik metaanalizy badań *STRIVE* (VX08-770-102, *Ramsey 2011*), *KONNECTION* (VX12-770-111, *De Boeck 2014*) i *KONDUCT* (VX11-770-110, *Moss 2015*). [REDACTED]

Tabela 172. 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, populacja F/G w wieku ≥ 12 lat.

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+IVA+SoC						
<i>AURORA F/G</i>	8 tyg.	■	■	■	■	■
Porównanie bezpośrednie - PBO+SoC vs PBO+IVA+SoC						
<i>STRIVE</i>	8 tyg.	58	bd.	64	bd.	bd.
<i>KONNECTION</i>	8 tyg.	39	bd.	39	bd.	bd.
<i>KONDUCT</i>	8 tyg.	19	bd.	20	bd.	bd.
Porównanie pośrednie						
ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+IVA+SoC (wynik badania <i>AURORA F/G</i>)						■
PBO+SoC vs IVA+SoC (metaanaliza badań <i>STRIVE, KONNECTION, KONDUCT</i>)						■
ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie)						■

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

■

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

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

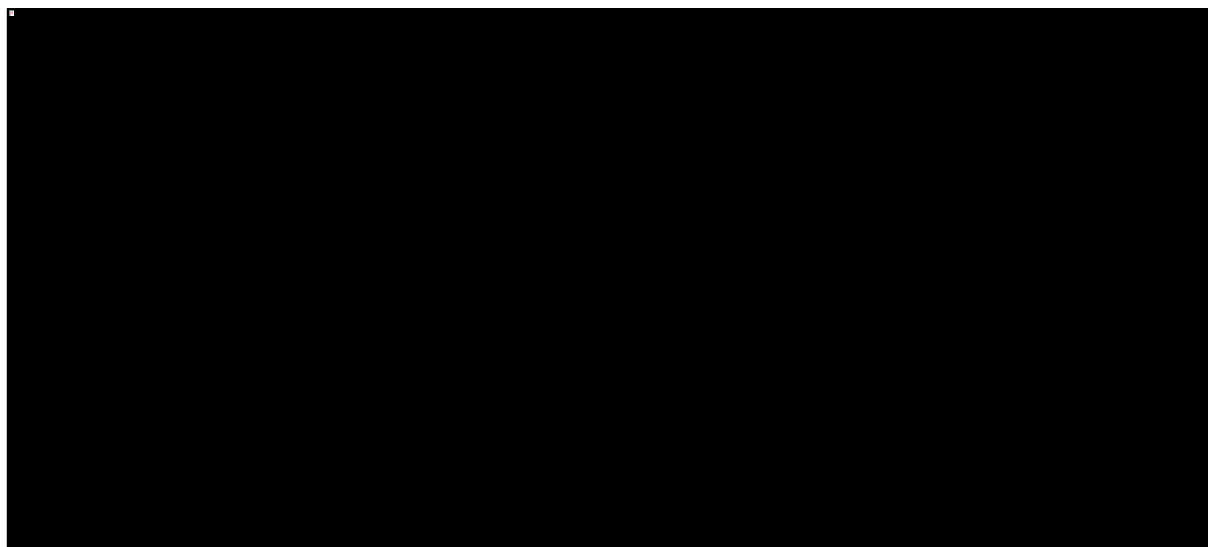
■

■

■

■

Wykres 76.



* różnica istotna klinicznie.

14.5.2 Jakość życia – CFQ-R, pozostałe domeny

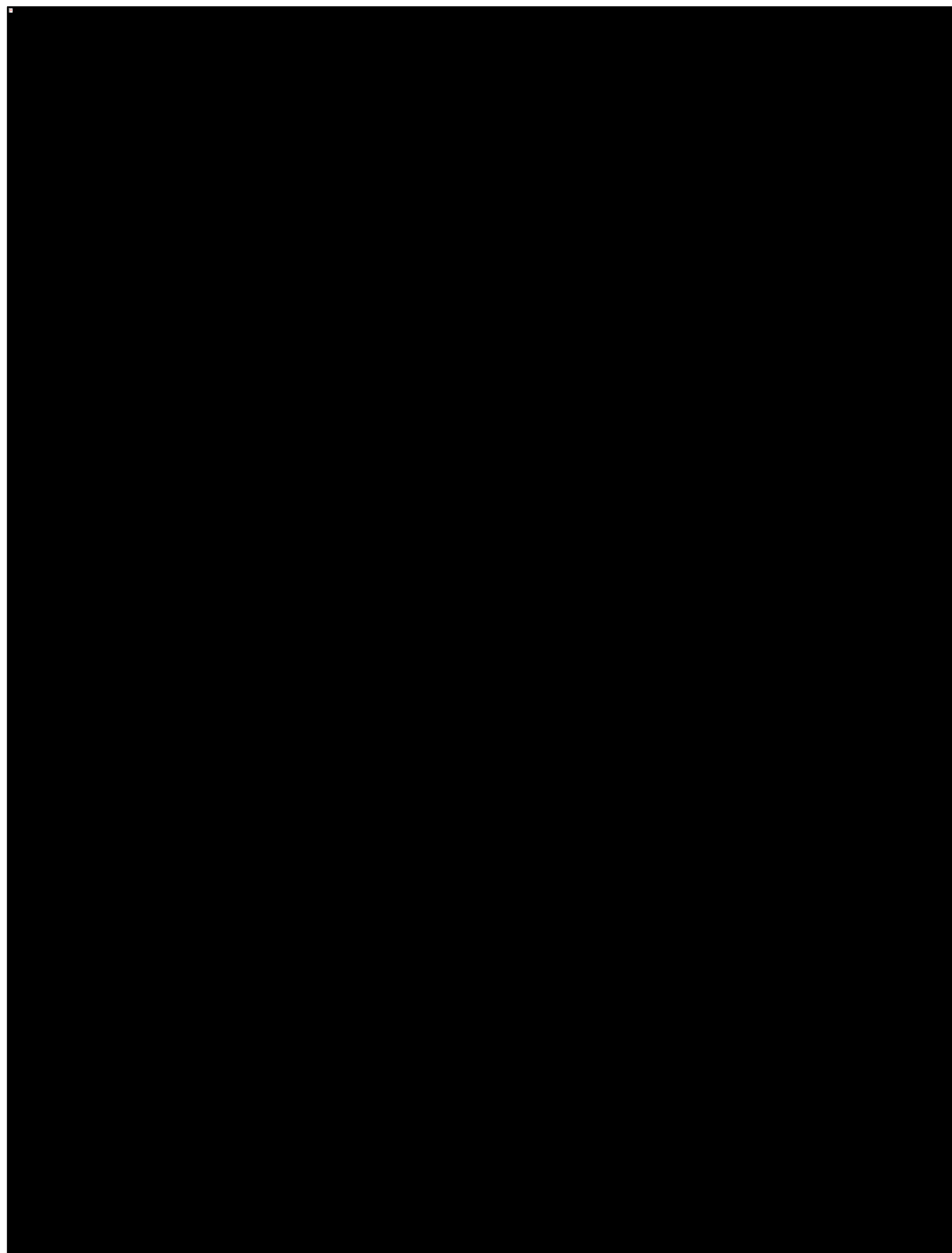
Poniższa tabela przedstawia informacje na temat oceny jakości życia na podstawie bezwzględnej zmiany w kwestionariuszu CFQ-R w obrębie pozostałych domen. W tabeli zamieszczono wartości różnic między grupami z badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim (dla pojedynczych badań lub metaanalizy danych z badań, w zależności od porównania) oraz wynik porównania pośredniego terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC. Zwiększenie wyniku w ocenie poszczególnych domen kwestionariusza CFQ-R oznacza mniejszy wpływ objawów na jakość życia chorych, czyli poprawę jakości życia. Po stronie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+IVA+SoC uwzględniono wynik badania *AURORA F/G (VX18-445-104, publikacja Barry 2021)*, a dla porównania PBO+SoC vs IVA+SoC – uwzględniono wynik metaanalizy badań *STRIVE (VX08-770-102, Ramsey 2011)*, *KONNECTION (VX12-770-111, De Boeck 2014)* i *KONDUCT (VX11-770-110, Moss 2015)*.



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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Wykres 77.



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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

14.5.3 Wydolność płuc – odsetek należnej wartości FEV1 (ppFEV1) [p.p.]; 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 (gdy takie dane są dostępne). W tabeli zamieszczono 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+IVA+SoC wykorzystano wynik badania *AURORA F/G* (VX18-445-104, publikacja *Barry 2021*), a dla porównania PBO+SoC vs IVA+SoC – wyniki metaanalizy badań *STRIVE* (VX08-770-102, *Ramsey 2011*), *KONNECTION* (VX12-770-111, *De Boeck 2014*) i *KONDUCT* (VX11-770-110, *Moss 2015*). [REDACTED]

Tabela 174. Wyniki porównania pośredniego dla oceny bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1 [p.p.]; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/G w wieku ≥ 12 lat.

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+IVA+SoC						
<i>AURORA F/G</i>	8 tyg.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Porównanie bezpośrednie - PBO+SoC vs PBO+IVA+SoC						
<i>STRIVE</i>	8 tyg.	58	bd.	64	bd.	bd.
<i>KONNECTION</i>	8 tyg.	39	bd.	39	bd.	bd.
<i>KONDUCT</i>	8 tyg.	19	bd.	20	bd.	bd.
Porównanie pośrednie						
ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+IVA+SoC (wynik badania <i>AURORA F/G</i>)						[REDACTED]
PBO+SoC vs IVA+SoC (metaanaliza badań <i>STRIVE</i> , <i>KONNECTION</i> , <i>KONDUCT</i>)						[REDACTED]
ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie)						[REDACTED]

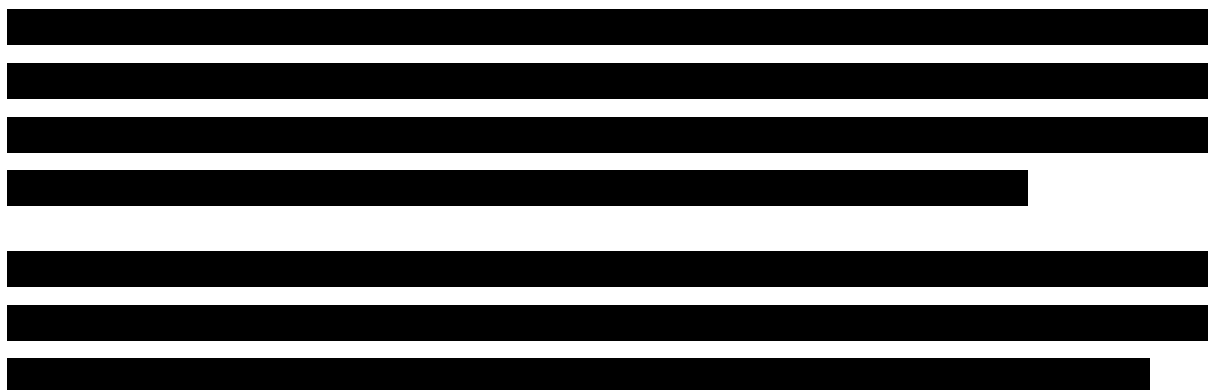
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane z [REDACTED];

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

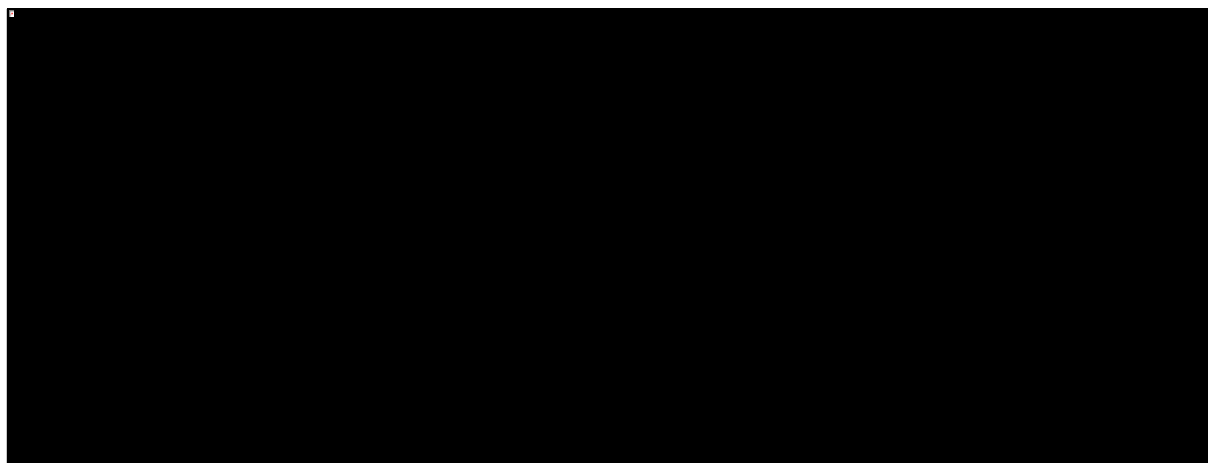
Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR



Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 78.



14.5.4 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 (gdy były takie dane). 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+IVA+SoC wykorzystano wynik badania *AURORA F/G* (VX18-445-104, publikacja *Barry 2021*), a dla porównania PBO+SoC vs IVA+SoC – wyniki metaanalizy badań *STRIVE* (VX08-770-102, *Ramsey 2011*), *KONNECTION* (VX12-770-111, *De Boeck 2014*) i *KONDUCT* (VX11-770-110, *Moss 2015*).

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Tabela 175. Wyniki porównania pośredniego dla oceny średniej bezwzględnej zmiany stężenia chlorków w pocie [mmol/l]; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/G w wieku ≥ 12 lat.

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+IVA+SoC						
<i>AURORA F/G</i>	8 tyg.	■	■	■	■	■
Porównanie bezpośrednie - PBO+SoC vs PBO+IVA+SoC						
<i>STRIVE</i>	8 tyg.	58	bd.	64	bd.	bd.
<i>KONNECTION</i>	8 tyg.	39	bd.	39	bd.	bd.
<i>KONDUCT</i>	8 tyg.	19	bd.	20	bd.	bd.
Porównanie pośrednie						
ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+IVA+SoC (wynik badania <i>AURORA F/G</i>)						■
PBO+SoC vs IVA+SoC (metaanaliza badań <i>STRIVE</i> , <i>KONNECTION</i> , <i>KONDUCT</i>)						■
ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie)						■

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

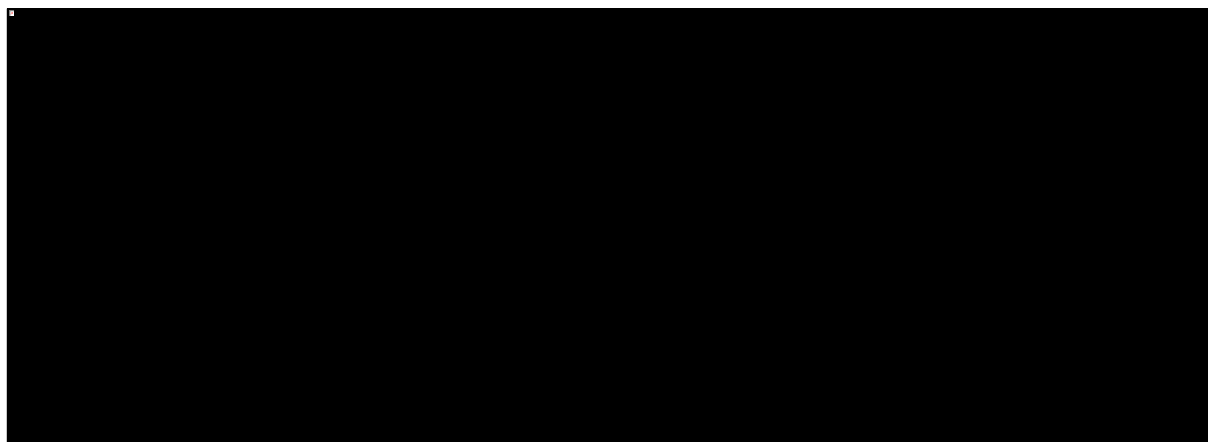
[^] dane z ■.

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Wykres 79.



14.5.5 Wskaźnik BMI

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące zmiany wartości wyniku współczynnika BMI w trakcie leczenia. W tabeli zamieszczono wartości różnic 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+IVA+SoC wykorzystano wyniki badania *AURORA F/G* (VX18-445-104, publikacja *Barry 2021*), a dla porównania PBO+SoC vs IVA+SoC – wyniki metaanalizy badań *STRIVE* (VX08-770-102, *Ramsey 2011*), *KONNECTION* (VX12-770-111, *De Boeck 2014*) i *KONDUCT* (VX11-770-110, *Moss 2015*).

Tabela 176. Wyniki porównania pośredniego dla zmiany wartości wskaźnika BMI [kg/m²]; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/G w wieku ≥12 lat.

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+IVA+SoC						
<i>AURORA F/G</i>	8 tyg.	■	■	■	■	■
Porównanie bezpośrednie - PBO+SoC vs PBO+IVA+SoC						
<i>STRIVE</i>	8 tyg.	58	bd.	64	bd.	bd.
<i>KONNECTION</i>	8 tyg.	39	bd.	39	bd.	bd.

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

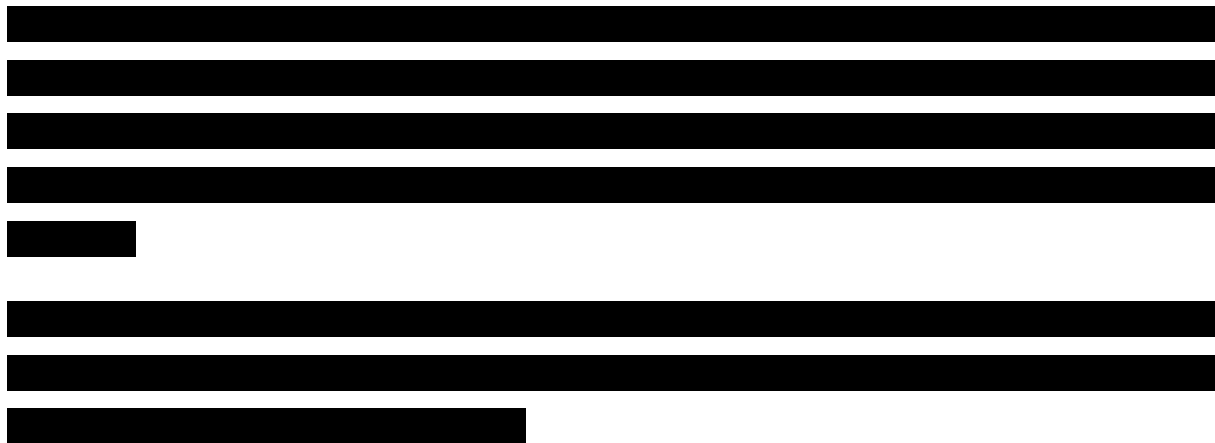
w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Okres obserwacji	Interwencja		Komparator		Różnica między grupami MD (95% CI), p [^] @
		N	Średnia zmiana (95% CI)	N	Średnia zmiana (95% CI)	
<i>KONDUCT</i>	8 tyg.	19	bd.	20	bd.	bd.
Porównanie pośrednie						
ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+IVA+SoC (wynik badania <i>AURORA F/G</i>)						■
PBO+SoC vs IVA+SoC (metaanaliza badań <i>STRIVE, KONNECTION, KONDUCT</i>)						■
ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie)						■

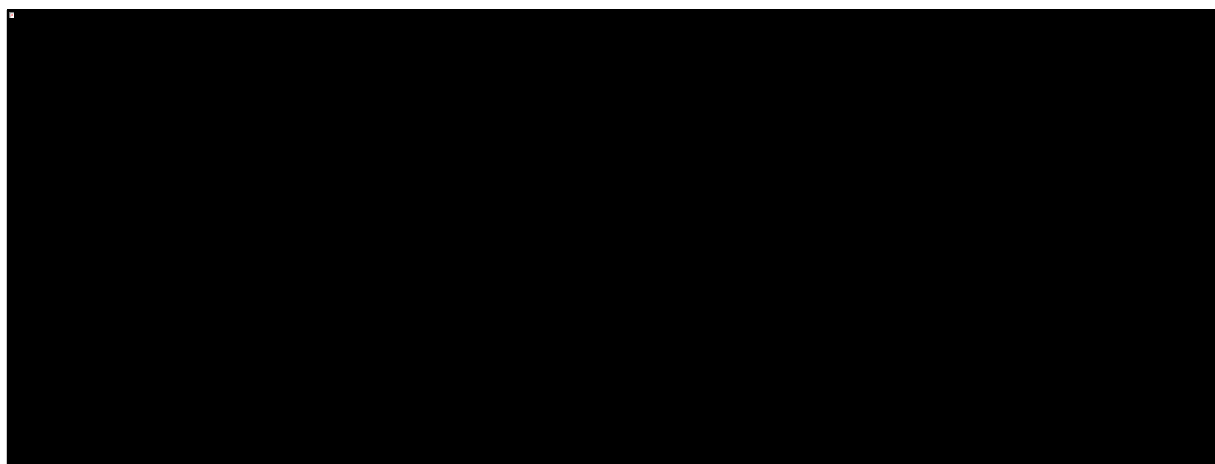
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane z ■;

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



Wykres 80. ■



* różnica istotna klinicznie.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

14.5.6 Wskaźnik z-score masy ciała dla wieku

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące zmiany wartości wyniku współczynnika BMI w trakcie leczenia. W tabeli zamieszczono 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+IVA+SoC wykorzystano wyniki badania *AURORA F/G* (VX18-445-104, publikacja *Barry 2021*), a dla porównania PBO+SoC vs IVA+SoC – wyniki metaanalizy badań *STRIVE* (VX08-770-102, *Ramsey 2011*), *KONNECTION* (VX12-770-111, *De Boeck 2014*) i *KONDUCT* (VX11-770-110, *Moss 2015*).

Tabela 177. Wyniki porównania pośredniego dla zmiany wartości wskaźnika z-score masy ciała dla wieku; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/G w wieku ≥ 12 lat.

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+IVA+SoC						
<i>AURORA F/G</i>	8 tyg.	■	■	■	■	■
Porównanie bezpośrednie - PBO+SoC vs PBO+IVA+SoC						
<i>STRIVE</i>	8 tyg.	58	bd.	64	bd.	bd.
<i>KONNECTION</i>	8 tyg.	39	bd.	39	bd.	bd.
<i>KONDUCT</i>	8 tyg.	19	bd.	20	bd.	bd.
Porównanie pośrednie						
ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+IVA+SoC (wynik badania <i>AURORA F/G</i>)						■
PBO+SoC vs IVA+SoC (metaanaliza badań <i>STRIVE</i> , <i>KONNECTION</i> , <i>KONDUCT</i>)						■
ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie)						■

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane z ■

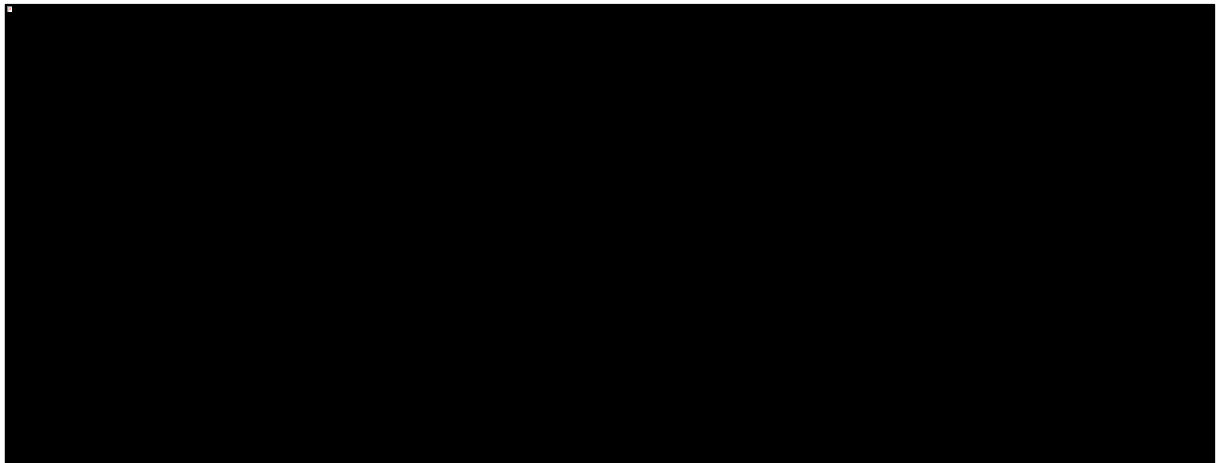
Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakافتor/tezakافتor/iwakافتor
+ iwakافتor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR



Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 81.



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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

15 Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs Placebo + SoC; populacja heterozygot F/RF w wieku ≥12 lat – porównanie pośrednie

15.1 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 heterozygot F/RF. W związku z powyższym Wnioskodawca przeprowadził porównanie tej terapii z terapią dwulekową TEZ/IVA, za pomocą porównania pośredniego (ITC, z ang. *indirect treatment comparison*) przez wspólny komparator TEZ/IVA + placebo + SoC, uwzględniając badania porównujące TEZ/IVA (+ placebo celem zaślepienia terapii trójlekowej) + SoC z placebo + SoC. Po stronie terapii ELX/TEZ/IVA (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC) zidentyfikowano 1 opublikowane badanie, które porównywało ten schemat ze schematem dwulekowym w populacji chorych F/RF: *AURORA F/RF (VX18-445-104*, publikacja *Barry 2021*). Natomiast po stronie SoC (SoC+PBO) uwzględniono również 1 badanie: *EXPAND (VX14-661-108*, publikacja *Rowe 2017*).

Obydwa badania były wielośrodowymi próbami RCT, z podwójnym zaślepieniem oraz aktywną kontrolą w *AURORA F/RF*, a w *EXPAND* kontrolą placebo. Badanie *AURORA F/RF* prowadzone było w układzie grup równoległych (*parallel*), natomiast w *EXPAND* obecne były grupy o układzie naprzemiennym – pacjenci leczeni w pierwszym okresie przypisanymi interwencjami, po jego zakończeniu i okresie wyłukiwania (*washout*) rozpoczynali kolejny okres leczenia interwencjami z grupy przeciwnej – następowała zamiana interwencji (*crossover*). 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 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Tabela 178. Charakterystyka metodyki badań *AURORA F/RF* i *EXPAND* uwzględnionych w porównaniu pośrednim; populacja F/RF w wieku ≥ 12 lat.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
Badania porównujące terapię ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC								
<i>AURORA F/RF</i> (VX18-445-104, Barry 2021)	superiority	IIA 5/5 (R:2;B:2;W:1)	4 tyg. <i>run-in</i> + 8 tyg. leczenia + 4 tygodnie dodatkowej obserwacji w kierunku bezpieczeństwa [^]	tak	82 vs 81	mITT	96 (Am. Płn., Europa, Australia)	Vertex Pharmaceuticals Incorporated
Badania porównujące terapię TEZ/IVA+SoC z PBO+SoC								
<i>EXPAND</i> (VX14-661-108, Rowe 2017)	superiority	IIA 5/5 (R:2;B:2;W:1)	8 tygodni leczenia (2 okresy) + 4 tygodnie dodatkowej obserwacji w kierunku bezpieczeństwa	tak	83 vs 80 †	mITT	86 (Australia, Europa, Izrael, Am. Płn.)	Vertex Pharmaceuticals Incorporated

[^] w celu zapewnienia porównywalnych warunków początkowych badania, przed rozpoczęciem właściwego leczenia ocenianego w próbie chorzy o genotypie F/RF otrzymywali wstępnie terapię dwulekową TEZ/IVA przez 4 tygodnie, a chorzy o genotypie F/G terapię IVA (*run-in*); † badanie w układzie naprzemiennym (*crossover*); do grup TEZ/IVA vs PBO włączono 83 vs 80 pacjentów (1 okres: 8 tygodni), następnie był 8-tygodniowy okres wypłukiwania leków (*washout*) i kolejny 8-tygodniowy okres leczenia, w którym pacjenci otrzymywali terapię z innej grupy; po zakończeniu leczenia (obojętnie w którym momencie) następował 4-tygodniowy okres obserwacji w kierunku oceny bezpieczeństwa; ogółem liczba chorych poddana ocenie wyniosła N = 161.

Badanie *AURORA F/RF* (VX18-445-104) było 8-tygodniowym podwójnie zaślepieniem, RCT z aktywną kontrolą, zaprojektowanym w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności ELX/TEZ/IVA u pacjentów z mukowiscydozą w wieku ≥ 12 lat, którzy są heterozygotyczni pod względem F508del-CFTR z mutacją bramkowania lub rezydualną funkcją drugiego allelu (genotypy F/G i F/RF). Badanie zostało zaprojektowane w celu oceny dodatkowych korzyści ELX/TEZ/IVA w stosunku do obecnego standardu opieki dla każdej populacji: IVA dla F/G (w tym F/R117H) i TEZ/IVA dla F/RF. Badanie składało się z 4-tygodniowego otwartego okresu wstępnego (*run-in*), podczas którego pacjenci otrzymywali IVA lub TEZ/IVA w zależności od genotypu (odpowiednio F/G i F/RF). Po zakończeniu fazy wstępnej pacjentów przydzielono losowo (1:1) do 8 tygodni leczenia za pomocą ELX/TEZ/IVA (N = 132) lub terapii aktywnej kontroli (IVA dla pacjentów F/G [N = 45] lub TEZ/IVA dla pacjentów z F/RF [N = 81]). Niniejszy rozdział dotyczy populacji o genotypie F/RF, w związku z czym tylko dane dla takiej populacji zostały przedstawione. W ITC wykonanym przez wnioskodawcę uwzględniono dane na poziomie pacjenta dla podgrupy TEZ/IVA (chorzy z genotypem F/RF, N = 81) i odpowiadających im pacjentów z grupy ELX/TEZ/IVA [N = 82]. W badaniu *AURORA F/RF* w przebiegu randomizacji uwzględniono terapię z grupy kontrolnej (IVA vs TEZ/IVA) jako czynnik stratyfikacji, w związku z czym wykorzystanie danych z tej podgrupy pacjentów nie „przerwało” randomizacji. Pozostali pacjenci z badania *AURORA F/RF* zostali włączeni do ITC przeprowadzonego w populacji F/G.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie *EXPAND* (VX14-661-108) było randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem 3 fazy z naprzemiennymi grupami (*crossover*), kontrolowanym placebo, przeprowadzonym w populacji pacjentów z mukowiscydozą w wieku ≥ 12 lat, którzy byli heterozygotyczni od względem mutacji F508del-CFTR i drugim allelem z mutacją CFTR z funkcją rezydualną (genotyp F/RF). Badanie miało na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności TEZ/IVA oraz monoterapii IVA w tej populacji pacjentów. W randomizacji wykorzystano metodę niekompletnych bloków. Badanie obejmowało dwa 8-tygodniowe okresy leczenia oddzielone 8-tygodniowym okresem wypłukiwania (*washout*). Każdy pacjent otrzymał dwa z następujących trzech schematów: TEZ/IVA (N = 161), IVA (N = 156) lub placebo (N = 161). W tym ITC wykorzystano tylko dane TEZ/IVA i placebo; dane zostały uwzględnione z obu okresów leczenia (tj. okresu leczenia 1 i okresu leczenia 2).

Schemat i przebieg obydwu badań był podobny pod wieloma względami. Obydwa były 8-tygodniowymi, randomizowanymi, podwójnie zaślepionymi badaniami klinicznymi 3 fazy z grupą kontrolną, w których oceniano populacje chorych na mukowiscydozę w wieku przynajmniej 12 lat, z łagodną do umiarkowanej chorobą płuc (ppFEV₁ w trakcie skryningu rzędu 40-90% wartości należnej). W przeciwieństwie do badania *EXPAND*, w badaniu *AURORA F/RF* obecny był 4-tygodniowy okres wstępny (*run-in*), w którym wszyscy pacjenci F/RF byli leczeni TEZ/IVA. Okres wstępny został zaprojektowany w celu ustalenia wiarygodnych wartości wyjściowych w trakcie leczenia (TEZ/IVA) dla danego okresu leczenia.

W obydwu badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV₁ (ppFEV₁) po 8 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych. W badaniach oceniano również bezwzględne zmiany wartości w czasie dla oceny stężenia jonów chlorkowych w pocie (SwCl), kwestionariusza CFQ-R w obrębie domeny oddechowej (i pozostałych domen), wskaźnika BMI oraz masy ciała (w postaci wskaźnika *z-score* masy ciała dla wieku).

Analiza skuteczności w obydwu badaniach obejmowała chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leczenia (populacja mITT). Randomizację w do grup w badaniach przeprowadzono w stosunku 1:1, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji, którymi w badaniu *AURORA F/RF* były: terapia z grupy kontrolnej (iwakaftor vs tezakaftor + iwakaftor), procent wartości należnej FEV₁ (<70% vs $\geq 70\%$) i stężenie jonów chlorkowych w pocie (<30 vs ≥ 30 mmol/l), natomiast w badaniu *EXPAND* czynniki stratyfikacji były następujące: wiek w momencie skryningu (<18 vs ≥ 18 lat), procent wartości należnej FEV₁ (<70% vs $\geq 70\%$) i typ mutacji funkcji rezydualnej (mutacje klasy V vs mutacje

klasy II-IV [zmiany sensu]). Badania prowadzone były z utrzymaniem podwójnego zaślepienia względem pacjentów, badaczy, personelu ośrodka, monitora klinicznego.

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

Tabela 179. Przepływ chorych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim; populacja F/RF w wieku ≥ 12 lat.

Badania	Informacje o przepływie pacjentów
AURORA F/RF	271 pacjentów włączono do 4-tygodniowego okresu wstępnego (<i>run-in</i>), 259 pacjentów (95 z genotypem F/G i 163 z F/RF) poddano randomizacji; 258 otrzymało ≥ 1 dawkę leczenia i włączono do grupy ELX/TEZ/IVA (N=132) lub kontroli (N=126); odpowiednio 122 (96,8%) vs 131 (99,2%) chorych ukończyło pełny okres badania, 4 (3,2%) vs 1 (0,8%) zakończyło przedwcześnie badanie, żadnego pacjenta nie utracono z obserwacji (<i>lost to follow-up</i>)
EXPAND	248 pacjentów włączono do badania i poddano randomizacji; 1 pacjent przydzielony do placebo i 1 przydzielony do IVA w 1 okresie leczenia został następnie uznany za niespełniającego kryteriów selekcji i nie otrzymał leczenia. Spośród pozostałych 246 pacjentów 234 (95%) ukończyło oba okresy interwencji, co dało 481 okresów, które można było ocenić

Pod względem zastosowanej metodyki, uwzględnione badania kliniczne charakteryzowały się bardzo dobrą jakością i uzyskały 5 punktów (na 5 możliwych) w skali Jadad, z uwagi na fakt, że były to próby kliniczne z randomizacją, podwójnym zaślepieniem utrzymywanych przy pomocy placebo, oraz z uwagi na przedstawienie w każdym z badań informacji o przepływie chorych w trakcie badania. Dodatkowo, w analizowanych badaniach oceniono również ryzyko wystąpienia błędów systematycznych, które oszacowano przy pomocy narzędzia ROB2 organizacji *Cochrane Collaboration* (AURORA F/RF, EXPAND). Wyniki tej oceny podsumowano skrótowo w tabeli poniżej, natomiast pełną ocenę przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

Tabela 180. Podsumowanie oceny RoB2 badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim; populacja F/RF w wieku ≥ 12 lat.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
AURORA F/RF						
Bezwzględna zmiana należnej wartości FEV1 (ppFEV1)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Zmiany wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>EXPAND</i>						
Bezwzględna zmiana należnej wartości FEV1 (ppFEV1)	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
Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Wszystkie analizowane badania zostały opisane jako próby kliniczne z poprawnie przeprowadzoną randomizacją. W badaniach tych ryzyko powstania błędu systematycznego wynikającego z nieprawidłowości procesu randomizacji uznano za niskie.

Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od zaplanowanej interwencji uznano za niskie. W obu analizowanych próbach założono co prawda, że ocena skuteczności klinicznej będzie prowadzona wśród chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leczenia, jednak w praktyce albo wszyscy lub prawie chorzy biorących udział w badaniu otrzymała leczenie.

Przeważająca większość chorych (> 96%) 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

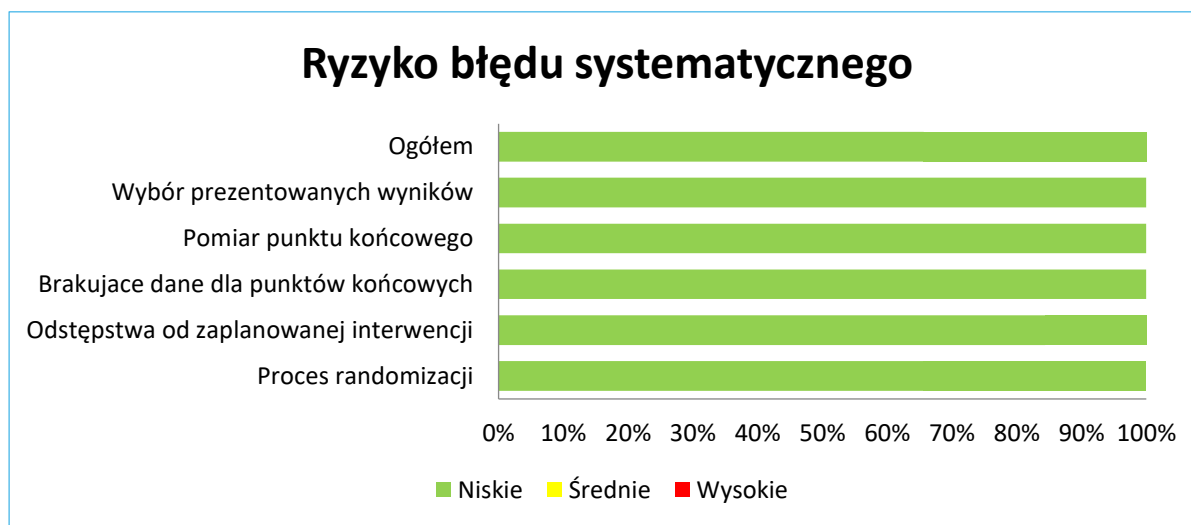
**Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakافتor/tezakافتor/iwakافتor
+ iwakافتor)**

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

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 82. Podsumowanie oceny RoB2 badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim; populacja F/RF w wieku ≥ 12 lat.



15.2 Charakterystyka włączonej populacji

15.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

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

Tabela 181. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim; populacja F/RF w wieku ≥ 12 lat.

Badanie	Kryterium
Kryteria włączenia	
Jednostka chorobowa	
AURORA F/RF	<ul style="list-style-type: none"> Potwierdzona diagnoza mukowiscydozy Ustabilizowana (w ocenie lekarza) mukowiscydoza Heterozygoty względem Phe508del-CFTR i mutacja bramkująca (<i>Phe508del-gating</i>, F/G) lub funkcji rezydualnej (<i>Phe508del-residual function</i>, F/RF) [w regionie, w którym dany genotyp i grupa wiekowa były zatwierdzonymi wskazaniami do leczenia iwakaftorem i/lub tezakaftorem-iwakaftorem] ^
EXPAND	<ul style="list-style-type: none"> Potwierdzona diagnoza mukowiscydozy Ustabilizowana (w ocenie lekarza) mukowiscydoza Heterozygoty względem Phe508del-CFTR i mutacja funkcji rezydualnej (<i>Phe508del-residual function</i>, F/RF)
Czynność układu oddechowego	
AURORA F/RF	<ul style="list-style-type: none"> Wartość należna FEV1 $\geq 40\%$ do $\leq 90\%$, ustalona względem wieku, płci oraz wzrostu pacjenta w czasie skryningu
EXPAND	<ul style="list-style-type: none"> Wartość należna FEV1 $\geq 40\%$ do $\leq 90\%$, ustalona względem wieku, płci oraz wzrostu pacjenta w czasie skryningu
Wymogi odnośnie do wcześniejszego leczenia	
AURORA F/RF	<ul style="list-style-type: none"> Nie precyzowano [podano w kryteriach wykluczenia]
EXPAND	<ul style="list-style-type: none"> Nie precyzowano [podano w kryteriach wykluczenia]
Pozostałe kryteria włączenia	
AURORA F/RF	<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
EXPAND	<ul style="list-style-type: none"> Mężczyźni lub kobiety w wieku 12 lat lub więcej Gotowość pozostania na ustalonej dawce dodatkowego leczenia stosowanego w leczeniu mukowiscydozy przez cały okres badania i do zakończenia okresu obserwacji Wyrażenie zgody na udział w badaniu oraz gotowość wypełniania postanowień protokołu badania i przestrzegania ustalonych procedur

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Kryterium
Kryteria wykluczenia	
Schorzenia współistniejące lub stany kliniczne	
AURORA F/RF	<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 żyłę wrotnej • Przeszczep narządów 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
EXPAND	<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 żyłę wrotnej • Czynniki ryzyka <i>Torsades de Pointes</i> w wywiadzie (np. rodzinny zespół długiego odstępu QT, hipokaliemia, niewydolność serca, przerost lewej komory, bradykardia, zawał mięśnia sercowego, kardiomiopatia, arytmia w wywiadzie [migotanie komór i przedsionków], otyłość, ostre zdarzenia neurologiczne [krwotok podpajęczynówkowy], krwotok śródczaszkowy, udar naczyniowy mózgu i uraz śródczaszkowy) oraz neuropatia autonomiczna • Przeszczep narządów lub przeszczep hematologiczny • Nadużywanie alkoholu lub używanie narkotyków w ciągu roku poprzedzającego badanie, w tym stosowanie kanabinoidów, kokainy oraz opiatów

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del 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 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 ▪ Zaćma lub zmętnienie soczewki w wywiadzie lub dowody na obecność zaćmy lub zmętnienia soczewki uznane przez okulistę za istotne klinicznie w trakcie badania okulistycznego podczas skryningu (chyba że takie badanie było wykonywane w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem) ▪ Odstęp QTc > 450 ms w EKG w czasie skryningu
Stosowanie dodatkowego leczenia/udział w innym badaniu	
AURORA F/RF	<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
EXPAND	<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) ▪ Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów, umiarkowanych inhibitorów, silnych induktorów lub umiarkowanych induktorów cytochromu P450 3A, w tym spożywanie leków ziołowych (np. ziele dziurawca), soku grejpfrutowego lub grejpfrutowego, pomarańczy sewilskiej lub marmolady, w ciągu 14 dni od podania badanych leków [uczestnicy muszą przestać spożywać te artykuły od 14 dni przed 1 dniem badania do wizyty kontrolnej dotyczącej bezpieczeństwa]
Wyniki badań laboratoryjnych	
AURORA F/RF	<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
EXPAND	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych:

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Kryterium
	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina < 10 g/dl • Nieprawidłowa czynność wątroby zdef. jako wyst. ≥ 2: aktywność ALT, AST, GGTP $\geq 3 \times$ GGN, ALP $\geq 2 \times$ GGN lub całkowita bilirubina $\geq 2 \times$ GGN • Nieprawidłowa czynność wątroby zdef. jako jakiegokolwiek AST lub ALT $\geq 5 \times$ GGN • Nieprawidłowa czynność nerek zdef. jako wskaźnik 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	
AURORA F/RF	<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
EXPAND	<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 ▪ Pacjenci podlegający ocenie nosowej różnicy potencjałów (NPD, z ang. <i>nasal potential difference</i>) wszelkie dodatkowe schorzenia lub dolegliwości fizyczne lub inne, które w opinii badacza mogą narazić pacjenta na znaczne ryzyko, wpłynąć na wykonanie procedury lub ograniczyć interpretację testu, w tym między innymi: nieprawidłowości przewodów nosowych; wymagane ciągłe (24 godziny/dobę) podawanie tlenu przez kaniulę nosową; zmiany leków donosowych w ciągu 14 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku (w tym kortykosteroidy, kromolyn, fenylefryna itp.).

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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Kryteria włączenia do obu badań w były niemalże całkowicie zgodne – uwzględniono w nich pacjentów ze stabilną mukowiscydozą w wieku przynajmniej 12 lat. Do badania *AURORA F/RF* włączano pacjentów będących heterozygotami względem Phe508del-CFTR, z obecną mutacją bramkującą (*Phe508del-gating*, F/G) lub funkcji rezydualnej (*Phe508del-residual function*, F/RF) [w niniejszym rozdziale ocena populacji F/G nie była rozpatrywana, ale w badaniu przedstawiono osobno wyniki dla populacji F/RF, które zostały tutaj wykorzystane]. Natomiast do badania *EXPAND* włączano chorych będących heterozygotami o genotypie F/RF. W obu badaniach wymagano, by wartość natężonej objętości wydechowej należnej dla płci, wieku oraz wzrostu (ppFEV1) mieściła się w zakresie od $\geq 40\%$ do ≤ 90 .

W badaniach nie wprowadzono kryteriów odnośnie do wymaganej wcześniejszej terapii. Natomiast zabronione było jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów, umiarkowanych inhibitorów, silnych induktorów lub umiarkowanych induktorów cytochromu P450 3A, w tym spożywanie leków ziołowych o takich właściwościach.

Przedstawione kryteria wykluczenia również były zgodne dla analizowanych badań. 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. Z analizowanych badań wykluczano również kobiety w ciąży lub karmiące piersią.

15.2.2 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. W obydwu badaniach wyjściowe charakterystyki pacjentów były dobrze zbalansowane między grupami.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Wykres 83.



Wykres 84.



Wykres 85.



Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakافتور/tezakافتور/iwakافتور
+ iwakافتور)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Wykres 86.



Wykres 87.



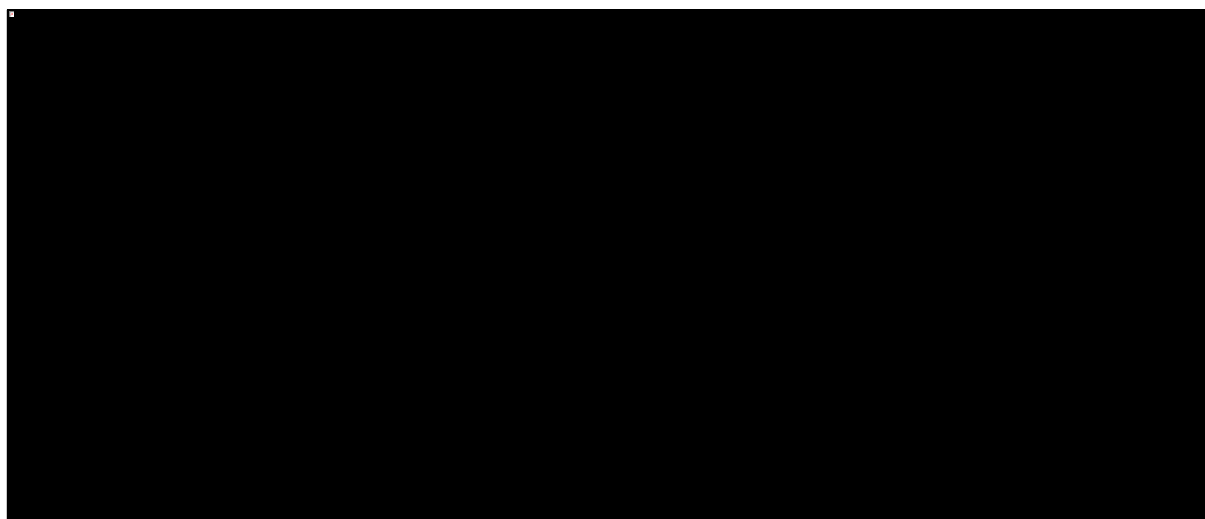
Wykres 88.



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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Wykres 89.



15.2.3 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 (*AURORA F/RF* i *EXPAND*), w celu określenia wiarygodności zewnętrznej badań. Z uwagi na niemal bardzo podobne kryteria włączenia i włączenia w badaniach, nie duplikowano tych danych a badania rozpatrywano łącznie.

Tabela 183. Zestawienie kryteriów włączenia pacjentów do proponowanego programu lekowego z głównymi kryteriami selekcji do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim – *AURORA F/RF* i *EXPAND*, populacja F/RF w wieku ≥ 12 lat.

Program lekowy	<i>AURORA F/RF</i> i <i>EXPAND</i>	Komentarz
Kryteria włączenia		
Jednostka chorobowa		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ potwierdzone rozpoznanie mukowiscydozy ▪ obecność co najmniej jednej mutacji F508del genu mukowiscydozowego przez błonowego regulatora przewodnictwa (ang. <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>, CFTR) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ potwierdzona diagnoza ustabilizowanej mukowiscydozy ▪ heterozygoty względem Phe508del-CFTR i mutacja bramkująca (<i>Phe508del-gating</i>, F/G) lub funkcji rezydualnej (<i>Phe508del-residual function</i>, F/RF) w <i>AURORA F/RF</i>, w <i>EXPAND</i> genotyp F/RF 	<p>KRYTERIA ZGODNE</p> <p>Zarówno w programie, jak i w analizowanych badaniach włączani są chorzy z mukowiscydozą z obecną co najmniej jedną mutacją F508del-CFTR</p>
Pozostałe		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek co najmniej 6 lat 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 12 lat 	KRYTERIA CZĘŚCIOWO ZGODNE

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Program lekowy	AURORA F/RF i EXPAND	Komentarz
		Do badań włączano pacjentów w wieku przynajmniej 12 lat, więc nieco starszych niż pacjenci, którzy mogą rozpocząć leczenie w ramach programu lekowego.
Pozostałe		
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ustabilizowana mukowiscydoza w ocenie lekarza ▪ ppFEV1 $\geq 40\%$ do $\leq 90\%$ ▪ 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 	<p style="text-align: center;">KRYTERIA CZĘŚCIOWO ZGODNE</p> <p>W żadnym z badań nie odnaleziono informacji na temat kryteriów związanych z wcześniejszą opieką ośrodka czy też opinią lekarską, jednak wskazanie w nich, że choroba musiała być ustabilizowana może nawiązywać do tych założeń programu. Również wskazanie gotowości do przestrzegania protokołu i procedur oraz pozostania na ustalonej dawce dodatkowego leczenia wskazują na pozostawanie pod opieką ośrodka specjalistycznego, chociażby w czasie wizyt kontrolnych.</p> <p>W badaniach RCT dodatkowo wymagano ppFEV1 $\geq 40\%$ do $\leq 90\%$ – takiego kryterium nie zastosowano w programie.</p>
Kryteria wykluczenia		
Schorzenia współistniejące lub stany kliniczne		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ nadwrażliwość na iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor lub jakąkolwiek substancję pomocniczą zawartą w leku ▪ stan po przeszczepieniu narządu ▪ ciężka niewydolność wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) ▪ dziedziczna nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy (typu Lapp) lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy 	<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 żyłce wrotnej ▪ Przeszczep narządów 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 podstawnomórkowego 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 	<p style="text-align: center;">KRYTERIA CZĘŚCIOWO ZGODNE</p> <p>Schorzenia współistniejące uniemożliwiające włączenie do programu lekowego uwzględniają ciężką niewydolność wątroby, stan po przeszczepieniu narządu, dziedziczną nietolerancję galaktozy, niedobór laktazy lub zespół złego wchłaniania oraz nadwrażliwość na lek. Ciężkie schorzenia wątroby stanowiły kryterium wyłączenia z badania we wszystkich uwzględnionych próbach klinicznych. Podobnie, stan po przeszczepieniu narządów (w tym w szczególności płuc) uniemożliwiał przystąpienie do prób klinicznych. Wśród innych schorzeń wykluczających możliwość włączenia do badań nieuwzględnionych w programie lekowym były ostre zakażenia szczególnie dotyczące układu oddechowego. Ogółem schorzenia współistniejące lub stany kliniczne stanowiące kryterium wykluczenia były szersze w badaniach klinicznych niż programie lekowym, co jednak nie jest niczym dziwnym, ponieważ w badaniach klinicznych dobiera się populację w ten sposób, aby wyeliminować wpływ innych chorób na stan pacjenta i wykazać</p>

Program lekowy	AURORA F/RF i EXPAND	Komentarz
	<p>pierwszą dawką TEZ/IVA w ramach terapii wstępnej</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>) – 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. nieżyt żołądka i jelit) w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką TEZ/IVA w ramach terapii wstępnej ▪ Zaćma lub zmętnienie soczewki w wywiadzie lub dowody na obecność zaćmy lub zmętnienia soczewki uznane przez okulistę za istotne klinicznie w trakcie badania okulistycznego podczas skryningu (chyba że takie badanie było wykonywane w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem) ▪ Odstęp QTc > 450 ms w EKG w czasie skryningu 	<p>wpływ badanego leku na daną jednostkę chorobową.</p>
Stosowanie dodatkowego leczenia/udział w innym badaniu		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ konieczność stosowania silnych induktorów izoenzymu CYP3A takich jak: ryfampicyna, ryfabutyna, fenobarbital, karbamazepina, fenytoina i ziele dziurawca 	<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) ▪ Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów, umiarkowanych inhibitorów, silnych induktorów lub umiarkowanych induktorów cytochromu P450 3A, w tym spożywanie leków ziołowych (np. 	<p style="text-align: center;">KRYTERIA CZĘŚCIOWO ZGODNE</p> <p>Stosowanie silnych induktorów izoenzymu CYP3A stanowi kryterium wykluczenia z programu lekowego. W przypadku analizowanych badań klinicznych kryteria wyłączenia były zgodne pomiędzy próbami i uwzględniały: udział w innym badaniu oceniającym lek inny niż modulator białka CFTR produkcji firmy Vertex oraz stosowanie zabronionych w protokole terapii, tj. silnych inhibitorów, umiarkowanych inhibitorów, silnych induktorów lub umiarkowanych</p>

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Program lekowy	AURORA F/RF i EXPAND	Komentarz
	ziele dziurawca), soku grejpfrutowego lub grejpfrutowego, pomarańczy sewilskiej lub marmolady, w ciągu 14 dni od podania badanych leków [uczestnicy muszą przestać spożywać te artykuły od 14 dni przed 1 dniem badania do wizyty kontrolnej dotyczącej bezpieczeństwa]	induktorów cytochromu P450 3A, w tym spożywanie leków ziołowych (np. ziele dziurawca), soku grejpfrutowego lub grejpfrutowego, pomarańczy sewilskiej lub marmolady.
Wyniki badań laboratoryjnych		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ w przypadku aktywności ALAT lub AspAT >5 × GGN [górną granicą normy] bądź z aktywnością ALAT lub AspAT >3 × GGN przy stężeniu bilirubiny >2 × GGN 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych: ▪ Hemoglobina <10 g/dl ▪ Całkowita bilirubina ≥2 × GGN ▪ Aktywność ALT, AST, GGTP ≥3 × 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 	KRYTERIA ZGODNE
Pozostałe kryteria		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ciąża, planowanie ciąży oraz karmienie piersią po rozważeniu korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki ▪ brak zgody na monitorowanie efektów klinicznych leczenia na podstawie danych zebranych przez świadczeniodawcę lub płatnika w systemach informatycznych 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ciąża, planowanie ciąży oraz karmienie piersią po rozważeniu korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki ▪ brak wyrażenia zgody na udział w badaniu oraz gotowości wypełniania postanowień protokołu badania i przestrzegania ustalonych procedur 	KRYTERIA ZGODNE

CFTR – gen mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (z ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*).

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

W ramach porównania pośredniego uwzględniono jedno badanie po stronie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC: AURORA F/RF (VX18-445-104, publikacja Barry 2021). Natomiast po stronie SoC (SoC+PBO) uwzględniono również 1 badanie: EXPAND (VX14-661-108, publikacja Rowe 2017). Szczegóły odnośnie do interwencji zastosowanych w każdym z tych badań podsumowano w tabeli poniżej.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Tabela 184. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim, populacja F/RF w wieku ≥ 12 lat.

Badanie	Interwencja	Kontrola	Dodatkowe informacje
AURORA F/RF	<p>Faza wstępna (run-in) 4 tygodnie: iwakaftor (IVA) w dawce 150 mg co 12 h [q12h] (pacjenci z genotypem F/G) lub teza-kaftor w dawce 100 mg raz dziennie [gd] w skojarzeniu z iwakaftorem (TEZ/IVA) (pacjenci z genotypem F/RF). Okres wstępny został zaprojektowany w celu ustalenia wiarygodnych wartości wyjściowych w trakcie leczenia (TEZ/IVA) dla danego okresu leczenia.</p> <p>Okres leczenia 8 tygodni:</p> <p>Elaksakaftor/tezakaftor/iwakaftor (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC)</p> <p>Eleksakaftor 200 mg podawany raz dziennie [qd] w skojarzeniu z tezakaftorem 100 mg i iwakaftorem 150 mg.</p> <p>Grupa kontrolna – odpowiadająca leczeniu z fazy wstępnej: IVA lub TEZ/IVA (w zależności od genotypu): + Placebo dopasowane do schematu dawkowania w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC.</p> <p>We wszystkich grupach podawano placebo dopasowane do leków i podawane w taki sposób, aby utrzymać zaślepienie stosowanych interwencji we wszystkich schematach leczenia; wszyscy chorzy otrzymywali taką samą liczbę tabletek dziennie.</p> <p>W obu ramionach leczenie prowadzono przez 8 tyg.</p>	<p>Kontrola – placebo</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zmiana dawki nie była dozwolona, ale możliwe było czasowe wstrzymanie lub zakończenie podawania leków (decyzja badacza) ▪ Zakończenie leczenia: jeśli w ocenie pacjenta, badacza, sponsora będzie to w najlepszym interesie pacjenta, np. w przypadku potwierdzenia ciąży (pacjentki lub partnerki pacjenta), rozwoju stanu chorobowego wymagającego długotrwałej terapii zarobionymi lekami lub przedłużoną przerwą w przyjmowaniu badanego leku, wystąpienia AEs zagrażających życiu pacjenta lub ciężkich (<i>serious</i>) AEs istotnie narażających bezpieczeństwa pacjenta, zwiększenia aktywności ALT lub AST lub wydłużeniu odstępu QT odpowiadających kryteriom wykluczenia; w przypadku braku <i>compliance</i> pacjenta ▪ Czasowe wstrzymanie leczenia: ALT lub AST $>8 \times$ GGN, ALT lub AST $>5 \times$ GGN utrzymujące się >2 tygodnie, ALT lub AST $>3 \times$ GGN przy jednoczesnym stężeniu całkowitej bilirubiny $>2 \times$ GGN i/lub obecności żółtaczki klinicznej; jeśli nie zostanie zidentyfikowana przekonująca alternatywna przyczyna dla podwyższonych transaminaz (np. stosowanie paracetamolu, wirusowe zapalenie wątroby lub spożycie alkoholu), niezależnie od tego, czy poprawiły się wartości ALT lub AST, leczenie badanym lekiem należy na stałe przerwać. U pacjentów, u których przerwano leczenie z powodu podwyższonej aktywności aminotransferaz, należy ściśle monitorować ich aktywność do czasu normalizacji poziomów lub powrotu do wartości wyjściowych. Badany lek można wznowić, gdy transaminazy powrócą do wartości wyjściowych lub osiągną wartość $\leq 2 \times$ GGN, w zależności od tego, która wartość jest wyższa
EXPAND	<ul style="list-style-type: none"> ▪ TEZ/IVA + SoC: tezakaftor 100 mg raz dziennie rano (VX-661, Vertex Pharmaceuticals) + iwakaftor 150 mg co 12 h (VX-770, Vertex Pharmaceuticals) ▪ monoterapia iwakaftorem – grupa nieuwzględniana w niniejszym raporcie ▪ PBO – placebo <p>We wszystkich grupach podawano placebo dopasowane do leków i podawane w taki sposób, aby utrzymać zaślepienie stosowanych interwencji we wszystkich schematach leczenia wszyscy chorzy otrzymywali taką samą liczbę tabletek dziennie.</p> <p>Badanie w układzie naprzemiennym (crossover).</p> <p>Schemat badania: skryning (do 6 tygodni), dwa okresy leczenia (po 8 tygodni) rozdzielone 8-tygodniowym okresem wypłukiwania leków (<i>washout</i>), okres obserwacji pod kątem oceny bezpieczeństwa. Chorzy byli przydzieleni do grupy z sekwencyjnym podawaniem leków (w 1 okresie jedną interwencją, w 2 okresie drugą).</p> <p>Po ukończeniu wizyty kontrolnej w 24 tygodniu badania na końcu drugiego okresu leczenia chorzy otrzymywali możliwość udziału w fazie wydłużonej badania (VX14-661-110; NCT02565914; aktualnie badanie w toku), nie będącej przedmiotem niniejszej analizy.</p>	<p>Kontrola – placebo</p>	

Schemat i przebieg obydwu badań był podobny pod wieloma względami. Obydwa były 8-tygodniowymi, randomizowanymi, podwójnie zaślepienymi badaniami klinicznymi 3 fazy z grupą kontrolną. W przeciwieństwie do badania *EXPAND*, w badaniu *AURORA F/RF* obecny był 4-tygodniowy okres wstępny (*run-in*), w którym wszyscy pacjenci F/RF byli leczeni TEZ/IVA. Okres wstępny został zaprojektowany w celu ustalenia wiarygodnych wartości wyjściowych w trakcie leczenia (TEZ/IVA) dla danego okresu leczenia. W badaniach poszczególne leki podawane były w takim samym dawkowaniu, zgodnym z zalecanym. We wszystkich grupach podawano placebo dopasowane do leków i podawane w taki sposób, aby utrzymać zaślepienie stosowanych interwencji we wszystkich schematach leczenia; wszyscy chorzy otrzymywali taką samą liczbę tabletek dziennie.

W badaniach dopuszczono standardowe leczenie (SoC) stosowane w ramach terapii mukowiscydozy, które było kontynuowane w trakcie terapii. W obydwu badaniach sprecyzowano dokładnie 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) przewlekle, 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 chorzy stosujący takie leczenie powinni mieć wykonywane badania spirometryczne według odpowiednich zaleceń.

15.4 Zakres analiz porównania pośredniego

Porównanie pośrednie (ITC) mające na celu porównanie skuteczności terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC stosowanej przez 8 tygodni ze standardową opieką (placebo + SoC) u pacjentów w wieku ≥ 12 lat heterozygotycznych dla F508del i mutacji resztkowej funkcji (F/RF) zostało przeprowadzone przez podmiot odpowiedzialny. Analizy przeprowadzono przy użyciu odpowiednich danych z randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych fazy 3 dla każdego produktu w populacji F/RF. Oceniane punkty końcowe skuteczności obejmowały zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie punktacji w domenie oddechowej CFQ-R (i pozostałych domen kwestionariusza), wartości ppFEV1, stężenia SwCl oraz parametrów żywieniowych, w tym BMI i wskaźnika z-score masy ciała dla wieku. Oceniano bezwzględne zmiany wartości poszczególnych punktów końcowych po 8 tygodniach leczenia względem wartości początkowych.

Zastosowano następujące kryteria włączenia do ITC:

- Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne 3 fazy,
- Populacja obejmująca pacjentów z genotypem F/RF w wieku ≥ 12 lat,
- Interwencje: ELX/TEZ/IVA lub TEZ/IVA,
- Komparatory: TEZ/IVA lub placebo,
- Czas trwania badania (leczenia) ≥ 8 tygodni.

Ze względu na obecność jedynie dwóch porównywanych interwencji (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC oraz PBO+SoC), a także obecność tylko jednego wspólnego komparatora (TEZ/IVA+SoC), porównanie pośrednie przeprowadzono było metodą Buchera. Metoda ta została uznana za najbardziej odpowiednie podejście do tego ITC również ze względu na fakt wykorzystania indywidualnych danych pacjentów (*individual patient data*), dla których wymagane są porównywalne wartości wyjściowe.

W ocenie skuteczności klinicznej wybrano punkty końcowe powszechnie akceptowane i powszechnie uznawane za wiarygodne, istotne klinicznie i odpowiednie do badania osób z mukowiscydozą. W związku z tym ITC obejmował następujące punkty końcowe dotyczące skuteczności, które były wspólne

we wszystkich włączonych RCT: wydolność płuc – zmiany należnej wartości FEV1 (ppFEV1), stężenie jonów chlorkowych w pocie oraz ocenę jakości życia za pomocą domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R (oraz pozostałych domen tego kwestionariusza). Oceniono również zmiany wartości współczynnika BMI i wskaźnika *z-score* masy ciała dla wieku.

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

Tabela 185. Zestawienie punktów końcowych oceny skuteczności klinicznej w ramach porównania pośredniego, populacja F/RF w wieku ≥ 12 lat.

Punkt końcowy	Definicja	Minimalna różnica istotna klinicznie wyniku danego punktu końcowego (MCID)	Kategoria wg wytycznych i uzasadnienie (APD Kaftrio 2022)
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: Punkt końcowy istotny klinicznie, 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: Punkt końcowy o wiarygodnie wykazanym związku z punktem końcowym istotnym klinicznie (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

Punkt końcowy	Definicja	Minimalna różnica istotna klinicznie wyniku danego punktu końcowego (MCID)	Kategoria wg wytycznych i uzasadnienie (APD Kaftrio 2022)
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</i> 2019)	<p>krajowych, ekspertów Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy i stowarzyszenia chorych</p> <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 o wiarygodnie wykazanym związku z punktem końcowym istotnym klinicznie (śmiertelnością) w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego</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[†]
Stężenie jonów chlorowych 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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Punkt końcowy	Definicja	Minimalna różnica istotna klinicznie wyniku danego punktu końcowego (MCID)	Kategoria wg wytycznych i uzasadnienie (APD Kaftrio 2022)
			<ul style="list-style-type: none"> • 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);

† zgodnie z wynikami opublikowanego przeglądu systematycznego *Habib 2015* (APD Kaftrio 2022);

†† 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 2022);

[^] 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 2022);

^{^^} 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 2022*).

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 2022*). 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 2022).

W analizie wykorzystano wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, który wynosił 8 tygodni. Był to czas wystarczający na wykazanie istotnych statystycznie i klinicznie efektów terapii

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

trójlekowej i dwulekowej, ponieważ zgodnie z przedstawionymi w niniejszym raporcie danymi literaturowymi są one osiągnęte już w 4 tyg. od rozpoczęcia leczenia i utrzymują się w dalszym okresie obserwacji.

W obliczeniach porównania pośredniego dla danych ciągłych obliczana była różnica średnich (MD) pomiędzy analizowanymi interwencjami, wraz z jej 95% przedziałem ufności (95% CI).

15.5 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. [REDACTED]

15.5.1 Jakość życia – CFQ-R, domena oddechowa

Poniższa tabela zawiera 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 badania *AURORA F/RF* (VX18-445-104, publikacja *Barry 2021*), a dla porównania PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC – wyniki badania *EXPAND* (VX14-661-108, *Rowe 2017*). [REDACTED]

Tabela 186. Wyniki porównania pośredniego dla oceny jakości życia na podstawie bezwzględnej zmiany w kwestionariuszu CFQ-R w obrębie domeny oddechowej [punkty]; porównanie pośrednie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/RF w wieku ≥ 12 lat.

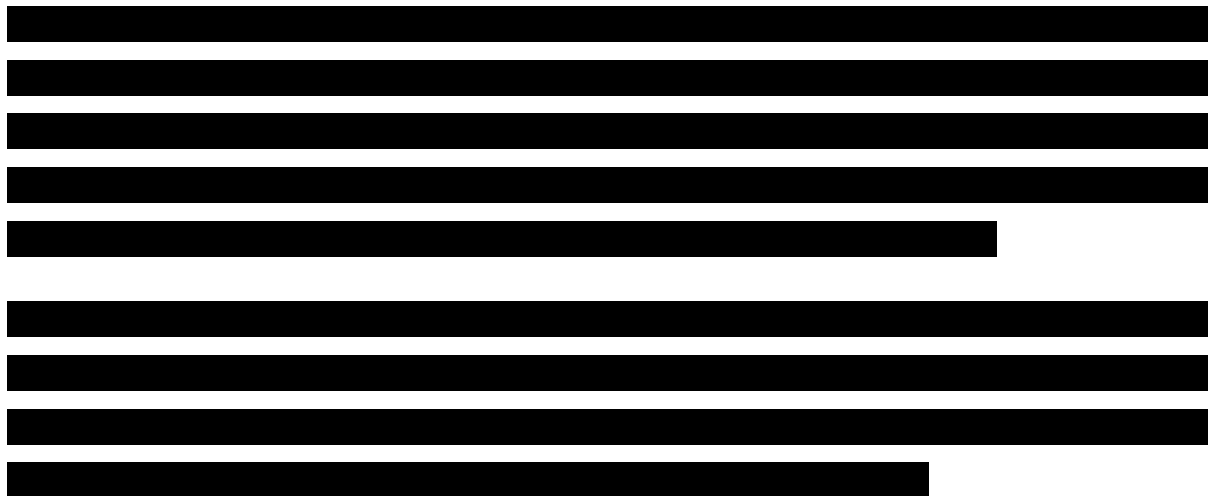
Badanie	Okres obserwacji	Interwencja		Komparator		Różnica między grupami MD (95% CI), p [^]
		N	Średnia zmiana (95% CI)	N	Średnia zmiana (95% CI)	
Porównanie bezpośrednie- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC						
AURORA F/RF	8 tyg.	■	■	■	■	■
Porównanie bezpośrednie - PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC						
EXPAND	8 tyg.	161	bd.	161	bd.	■
Porównanie pośrednie						
ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie)						

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

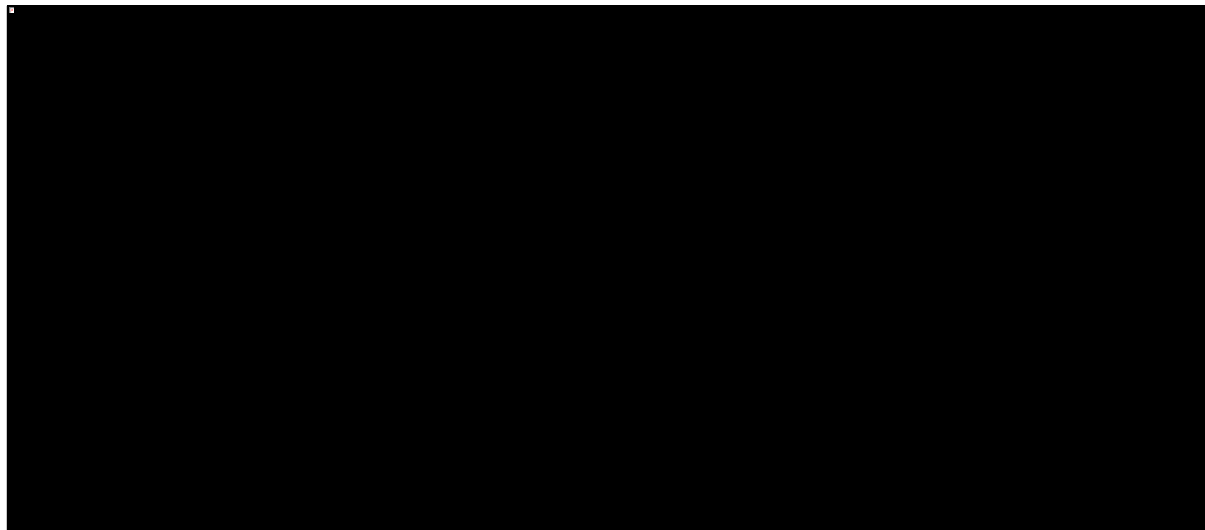
[^] dane z ■;

[†] w badaniu oceniano porównanie TEZ/IVA+SoC vs PBO+SoC MD = 11,2 (95% CI: 8,4; 14,0), na potrzeby niniejszego porównania przedstawiono wynik dla PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC;

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



Wykres 90.



* różnica istotna klinicznie.

15.5.2 Jakość życia – CFQ-R, pozostałe domeny

Poniższa tabela przedstawia informacje na temat oceny jakości życia na podstawie bezwzględnej zmiany w kwestionariuszu CFQ-R w obrębie pozostałych domen. W tabeli zamieszczono wartości różnic 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 poszczególnych domen kwestionariusza CFQ-R oznacza mniejszy wpływ objawów na jakość życia chorych, czyli poprawę jakości życia. Po stronie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC uwzględniono wyniki badania *AURORA F/RF* (VX18-445-104, publikacja *Barry 2021*), a dla porównania PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC – wyniki badania *EXPAND* (VX14-661-108, *Rowe 2017*).

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

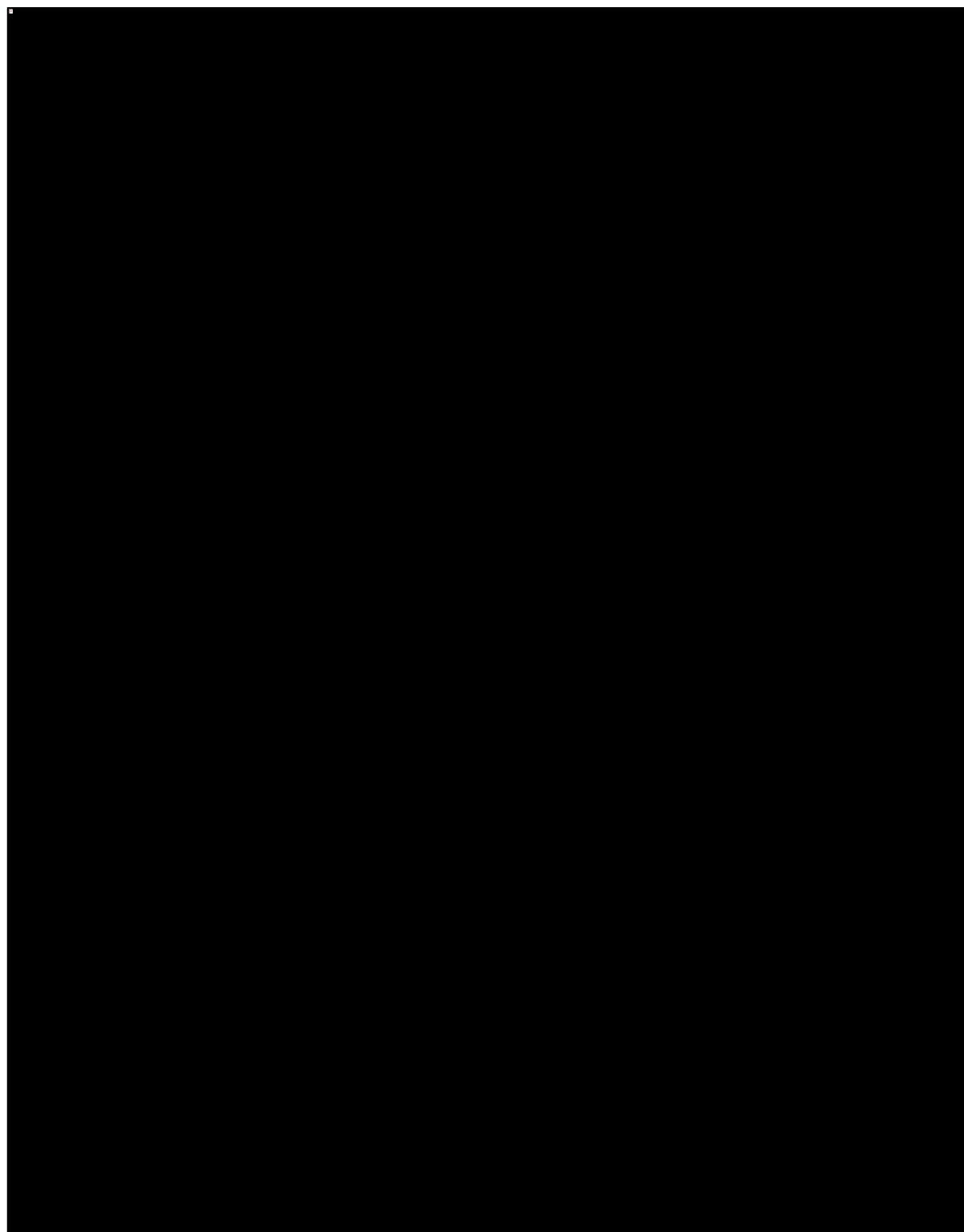
w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR



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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Wykres 91.



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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

15.5.3 Wydolność płuc – odsetek należnej wartości FEV1 (ppFEV1) [p.p.]; 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. W tabeli zamieszczono 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 badania *AURORA F/RF* (VX18-445-104, publikacja *Barry 2021*), a dla porównania PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC – wyniki badania *EXPAND* (VX14-661-108, *Rowe 2017*). [REDACTED]

Tabela 188. Wyniki porównania pośredniego dla oceny bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1 [p.p.]; porównanie pośrednie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/RF w wieku ≥12 lat.

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>AURORA F/RF</i>	8 tyg.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Porównanie bezpośrednie - SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC						
<i>EXPAND</i>	8 tyg.	161	bd.	161	bd.	[REDACTED]
Porównanie pośrednie						
ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie)						[REDACTED]

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane z [REDACTED];

[†] w badaniu oceniano porównanie TEZ/IVA+SoC vs PBO+SoC MD = 6,7 (95% CI: 5,5; 7,9), na potrzeby niniejszego porównania przedstawiono wynik dla PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC;

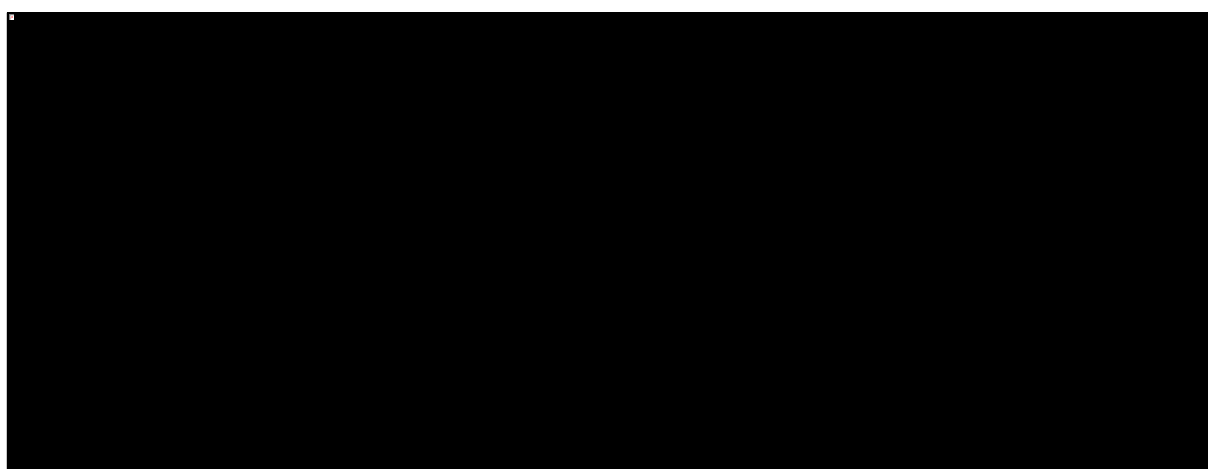
[@] wartość MCID dla FEV1 nie została ustalona, natomiast określono zmianę świadczącą o bardzo wysokiej skuteczności (zmiana o ≥10 p.p.).

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR



Wykres 92.



15.5.4 Stężenie jonów chlorkowych w pocie

Tabela poniżej zawiera informacje na temat średniej bezwzględnej zmiany stężenia jonów chlorkowych (SwCl) 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. [redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Tabela 189. Wyniki porównania pośredniego dla oceny średniej bezwzględnej zmiany stężenia chlorków w pocie [mmol/l]; porównanie pośrednie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/RF w wieku ≥ 12 lat.

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						
AURORA F/RF	8 tyg.	█	█	█	█	█
Porównanie bezpośrednie - SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC						
EXPAND	8 tyg.	161	bd.	161	bd.	█
Porównanie pośrednie						
ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie)						█

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane z █;

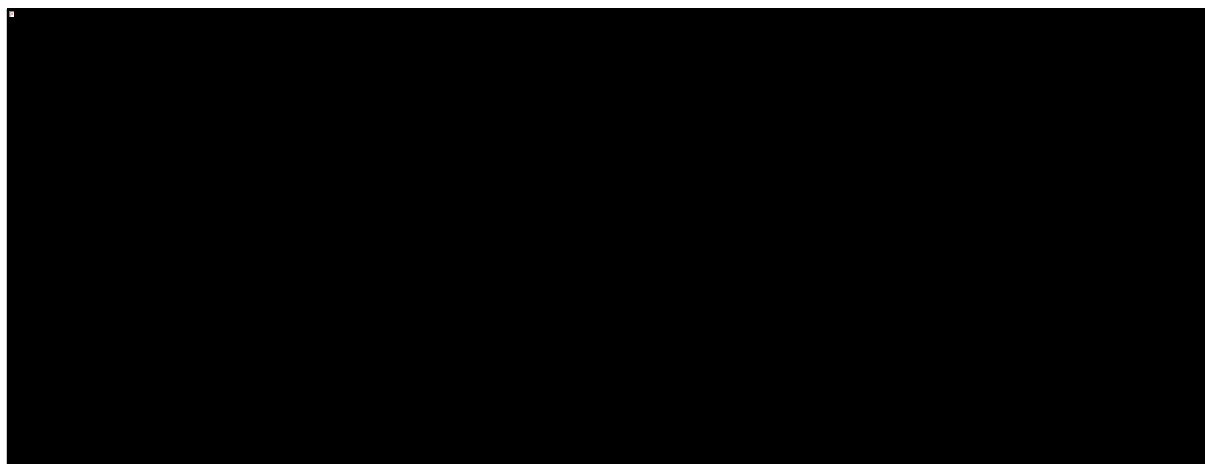
† w badaniu oceniano porównanie TEZ/IVA+SoC vs PBO+SoC MD = -9,5 (95% CI: -11,8; -7,2), na potrzeby niniejszego porównania przedstawiono wynik dla PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC.

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Wykres 93.



15.5.5 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 *AURORA F/RF* (VX18-445-104, publikacja *Barry 2021*), a dla porównania PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC – wyniki badania *EXPAND* (VX14-661-108, *Rowe 2017*). [Redacted content]

Tabela 190. Wyniki porównania pośredniego dla zmiany wartości wskaźnika BMI [kg/m²]; porównanie pośrednie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/RF w wieku ≥12 lat.

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>AURORA F/RF</i>	8 tyg.	82	bd.	81	bd.	[Redacted]
Porównanie bezpośrednie - SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC						
<i>EXPAND</i>	8 tyg.	161	bd.	161	bd.	[Redacted]

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

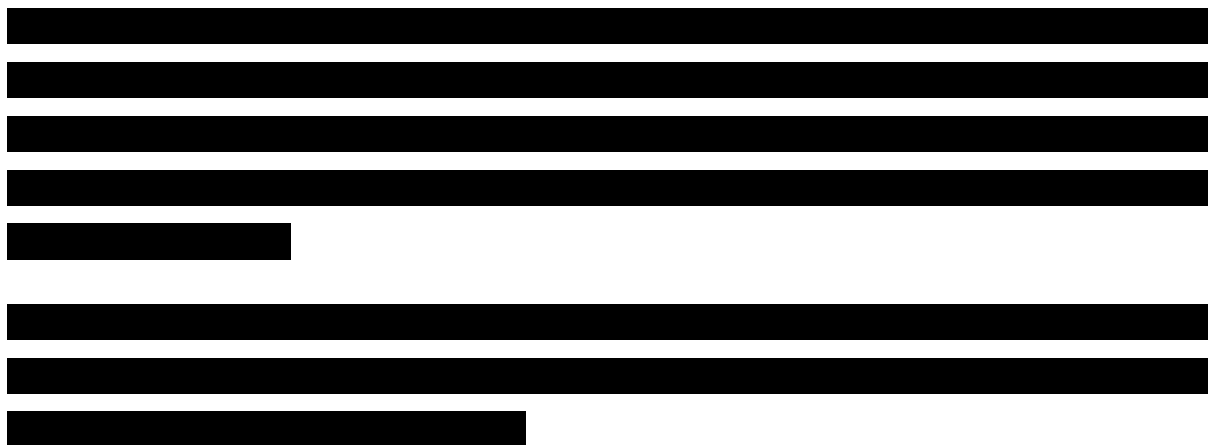
Badanie	Okres obserwacji	Interwencja		Komparator		Różnica między grupami MD (95% CI), p [^]
		N	Średnia zmiana (95% CI) [kg/m ²]	N	Średnia zmiana (95% CI) [kg/m ²]	
Porównanie pośrednie						
ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie)						██████████

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

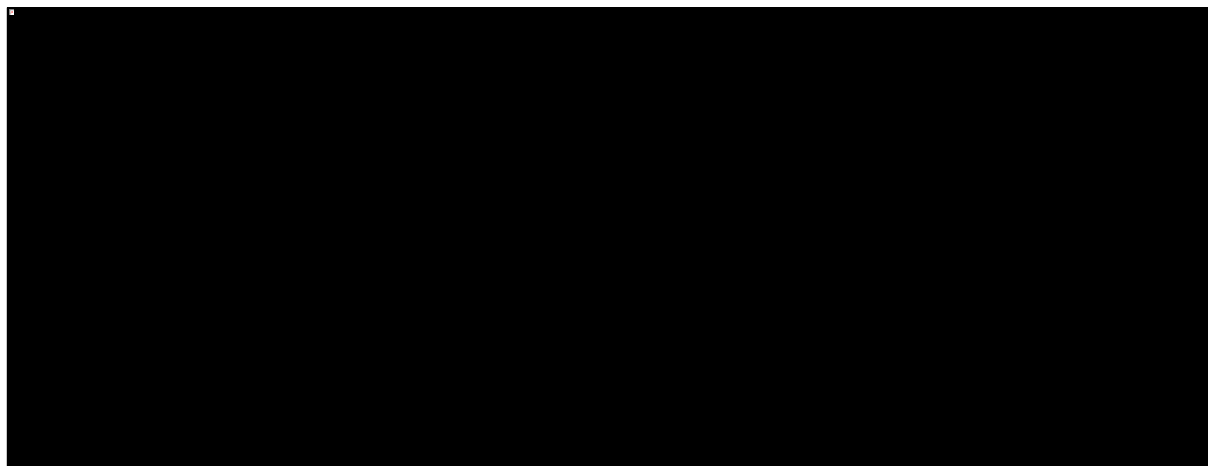
[^] dane z ██████████;

† w badaniu oceniano porównanie TEZ/IVA+SoC vs PBO+SoC MD = 0,18 (95% CI: 0,01; 0,35), na potrzeby niniejszego porównania przedstawiono wynik dla PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC;

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



Wykres 94. ██████████



* różnica istotna klinicznie.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

15.5.6 Wskaźnik z-score masy ciała dla wieku

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 *AURORA F/RF* (VX18-445-104, publikacja *Barry 2021*), a dla porównania PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC – wyniki badania *EXPAND* (VX14-661-108, *Rowe 2017*).

Tabela 191. Wyniki porównania pośredniego dla zmiany wartości wskaźnika z-score masy ciała dla wieku; porównanie pośrednie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/RF w wieku ≥ 12 lat.

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>AURORA F/RF</i>	8 tyg.	82	bd.	81	bd.	
Porównanie bezpośrednie - SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC						
<i>EXPAND</i>	8 tyg.	161	bd.	161	bd.	
Porównanie pośrednie						
ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie)						

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane z [redacted];

[†] w badaniu oceniano porównanie TEZ/IVA+SoC vs PBO+SoC MD = 0,05 (95% CI: 0,01; 0,09), na potrzeby niniejszego porównania przedstawiono wynik dla PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC.

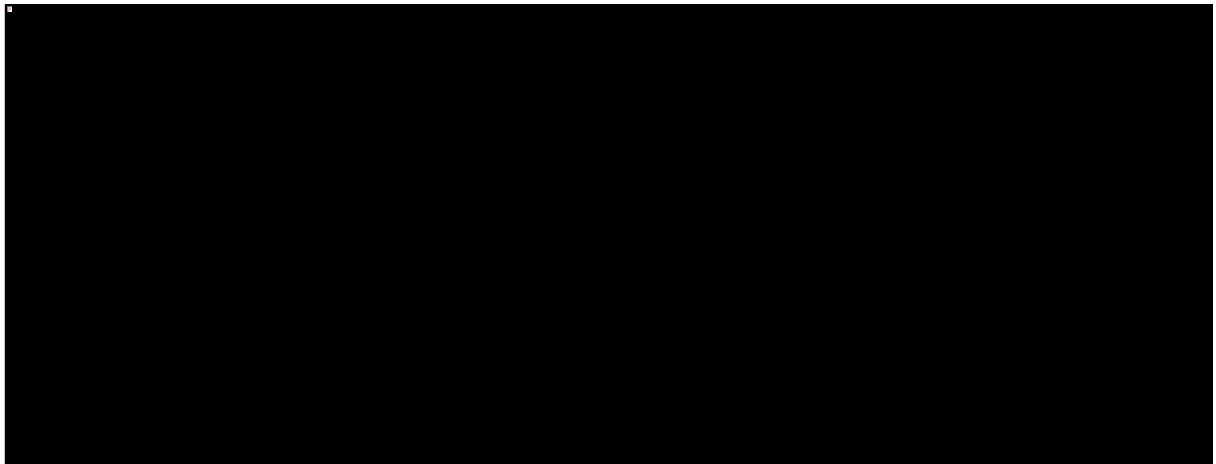
Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakافتor/tezakافتor/iwakافتor
+ iwakافتor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR



Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 95.



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

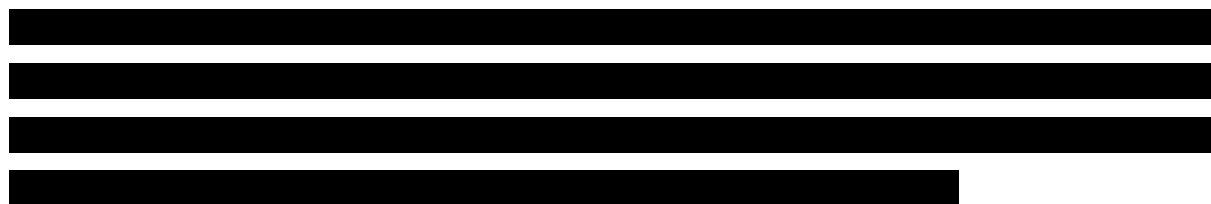
w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

16 Kaftrio® + Kalydeco® + SoC; populacja heterozygot F/G lub F/RF w wieku ≥12 lat – badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Dane na temat skuteczności terapii ELX/TEZ/IVA+IVA w populacji pacjentów z mukowiscydozą i genotypem F/G i F/RF w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej odnaleziono w badaniach *CFFPR 2020* (opublikowanym w dokumencie *EPAR Kaftrio 2021*) oraz [REDAKTOWANE], które szerzej opisano w rozdziałach dotyczących oceny ELX/TEZ/IVA+IVA w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji chorych z mukowiscydozą o genotypie F/F w wieku ≥12 lat i o genotypie F/MF w wieku ≥12 lat.

W ramach opisywanej w niniejszym rozdziale populacji w badaniu *CFFPR 2020* wyróżniono 2 kohorty – F/G i F/RF, które składały się odpowiednio ze 136 i 161 pacjentów o średnim wieku odpowiednio 32,3 i 40,3 lata. Średni okres leczenia wyniósł w nich 63,4 dni (62,8 w podgrupie F/G i 63,8 w podgrupie F/RF). Wcześniejsze leczenie modulatorami CFTR stosowało 97,8% pacjentów z genotypem F/G i 89,4% chorych z genotypem F/RF. [REDAKTOWANE]

W dokumencie *EPAR Kaftrio 2021* podano jedynie informacje o wartości ppFEV1 po zastosowaniu ELX/TEZ/IVA+IVA. Wykazano, że w próbie *CFFPR* w populacji F/G wartość ppFEV1 wzrosła znamienne z 69,0% (SD: 26,1) do 73,3% (SD: 25,2) – średnia zmiana wyniosła 4,3 (SD: 9,6; 95% CI: 2,7; 5,9) p.p., a w populacji F/RF wzrosła istotnie z 66,6% (SD: 25,1) do 69,3% (SD: 24,8) – średnia zmiana wyniosła 2,7 (SD: 6,6; 95% CI: 1,7; 3,7) p.p. [REDAKTOWANE]



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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

17 Kaftrio® + Kalydeco® + SoC; populacja F/MF i F/F w wieku ≥12 lat – faza wydłużona badań AURORA F/MF i AURORA F/F (AURORA OLE)

Chorzy z populacji F/MF, którzy ukończyli planowany okres leczenia (24 tygodnie) w próbie AURORA F/MF oraz pacjenci z populacji F/F, którzy ukończyli zakładany okres terapii (4 tygodnie) w badaniu AURORA F/F, mogli wziąć udział w 196-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 iwakaftorem 150 mg podawanym co 12 godzin).

Faza ta była prowadzona pod numerem NCT03525574 (VX17-445-105, AURORA OLE), a wyniki jej drugiej analizy wstępnej (*interim*, wykonanej, gdy ostatni pacjent ukończył 24 tydzień obserwacji) zostały przedstawione w publikacji *Griese 2021*. Dodatkowo, odnaleziono doniesienie konferencyjne, w którym przedstawiono również wyniki kolejnej analizy *interim* (trzecia analiza), przeprowadzonej z datą odcięcia 25 marca 2021, wykonanej w momencie, gdy ostatni pacjent ukończył 96 tydzień leczenia (*Daines 2021*). Łącznie w fazie wydłużonej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC otrzymało 506 chorych – 399 z populacji F/MF (próba AURORA F/MF) i 107 z populacji F/F (badanie AURORA F/F). 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 powtarzanych pomiarów, natomiast częstość zaostrzeń płucnych liczono z użyciem modelu regresji ujemnej dwumianowej.

Badacze wskazali, że chorzy z badania oceniającego populację F/F (AURORA F/F) byli włączani do fazy wydłużonej wcześniej i dlatego w prezentowanej drugiej analizie *interim* posiadają dłuższy okres

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

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.

Charakterystyki wyjściowe pacjentów (w momencie włączenia do faz podstawowych badań) uwzględnionych w badaniu *AURORA OLE*, przedstawione w doniesieniu konferencyjnym *Daines 2021*, podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 192. Wyjściowe charakterystyki pacjentów uwzględnionych w badaniu *AURORA OLE* – doniesienie konferencyjne *Daines 2021*.

Charakterystyka	ELX/TEZ/IVA
Wiek wyjściowo, średnia (SD) [lata]	26,7 (10,7)
Wyjściowa wartość ppFEV1, średnia (SD) [p.p.]	61,2 (15,1)
Wyjściowe stężenie jonów chlorkowych w pocie, średnia (SD) [mmol/l]	100,1 (12)
Wyjściowy wynik CFQ-R (domena oddechowa), średnia (SD) [punkty]	69,6 (17,2)
Wyjściowe BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	21,5 (3,23)
Płeć	
Mężczyźni, n/N (%)	255/506 (50,4%)
Kobiety, n/N (%)	251/506 (49,6%)
Kategoria wiekowa (wyjściowo)	
≥ 12 do < 18 lat, n/N (%)	145/506 (28,7%)
≥ 18 lat, n/N (%)	361/506 (71,3%)
Rasa	
Biała, n/N (%)	473/506 (93,5%)
Czarna lub Afroamerykanie, n/N (%)	6/506 (1,2%)
Azjatycka, n/N (%)	1/506 (0,2%)
Rdzenni mieszkańcy Ameryki północnej lub Alaski, n/N (%)	1/506 (0,2%)
Inna, n/N (%)	3/506 (0,6%)
Nie określana z uwagi na praktykę lokalnego ośrodka, n/N (%)	25/506 (4,9%)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Charakterystyka	ELX/TEZ/IVA
Czas ekspozycji w ramach fazy OLE	
≤ 24 tygodnie, n/N (%)	9/506 (1,8%)
>24 do ≤ 48 tygodni, n/N (%)	11/506 (2,2%)
>48 do ≤ 72 tygodni, n/N (%)	7/506 (1,4%)
>72 tygodni do ≤ 96 tygodni, n/N (%)	14/506 (2,8%)
>96 tygodni do ≤ 120 tygodni, n/N (%)	412/506 (81,4%)
>120 tygodni do ≤ 144 tygodni, n/N (%)	53/506 (10,5%)

17.1 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 *AURORA F/MF* i 4 tygodnie [ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC lub PBO+TEZ/IVA+SoC] w próbie *AURORA F/F*) oraz po ogółem 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 193. Analiza skuteczności – faza wydłużona; populacja F/MF i F/F w wieku ≥12 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC; publikacja *Griese 2021*.

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>AURORA F/MF</i> + 24 tyg. leczenia w fazie OLE)			
Jakość życia – ocena CFQ-R – domena oddechowa	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (<i>AURORA F/MF</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>AURORA F/MF</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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del 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
	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 AURORA F/F + 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	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 → ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	-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
	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 tygodnie

[@] 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 AURORA F/MF i AURORA F/F.

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 (AURORA F/MF) lub PBO+TEZ/IVA+SoC (AURORA F/F). Po rozpoczęciu trójlekowej terapii skojarzonej w fazie wydłużonej odnotowano u tych pacjentów szybką poprawę

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

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 *AURORA F/MF* 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). 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 *AURORA F/F* 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 194. Infekcyjne zaostrzenia płucne (ogółem i ciężkie) – faza wydłużona; populacja F/MF (badanie *AURORA F/MF*) oraz F/MF i F/F (faza wydłużona) w wieku ≥ 12 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC; publikacja *Griese 2021*.

Zaostrzenia płucne	Badanie <i>AURORA F/MF</i> (F/MF; grupa ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC), N = 202		Faza wydłużona (<i>Griese 2021</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

Wyniki kolejnej (trzeciej) analizy interim dla badania *AURORA OLE* przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Daines 2021*. Zostały one podsumowane w tabeli poniżej.

Tabela 195. Analiza skuteczności – faza wydłużona; populacja F/MF i F/F w wieku ≥ 12 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC; doniesienie *Daines 2021*.

Parametr	Grupa	Średnia bezwzględna zmiana analizowanego parametru w badaniu podstawowym, N	Średnia bezwzględna zmiana analizowanego parametru w okresie badania podstawowego i fazy OLE (łączy okres leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC), N
Populacja F/MF (24 tyg. leczenia [ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC lub PBO+SoC] w badaniu podstawowym <i>AURORA F/MF</i> + 96 tyg. leczenia w fazie OLE)			
Jakość życia – ocena CFQ-R – domena oddechowa	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	17,5 (15,6; 19,5) [@] N = 200	21,7 (19,1; 24,2) [@] N = 180
	PBO+SoC → ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	-2,7 (-4,6; -0,8) N = 203	20,1 (17,5; 22,6) [@] N = 187
ppFEV1 [p.p.]	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	13,9 (12,8; 15,0) [@]	14,3 (12,7; 15,8) [@]

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del 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 (łączy okres leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC), N
		N = 200	N = 169
BMI [kg/m ²]	PBO+SoC → ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	-0,4 (-1,5; 0,7) N = 203	15,2 (13,6; 16,7) @ N = 161
	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	1,13 (0,99; 1,26) @^a N = 200	1,58 (1,32; 1,84) @ N = 176
	PBO+SoC → ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	0,09 (-0,05; 0,22) ^a N = 203	1,87 (1,61; 2,13) @ N = 177
Stężenie jonów chlorkowych w pocie [mmol/l]	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	-42,2 (-44,0; -40,4) N = 200	-45,8 (-48,5; -43,0) N = 166
	PBO+SoC → ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	-0,4 (-2,2; 1,4) N = 203	-48,6 (-51,3; -45,8) N = 157
Zaostrzenia płucne	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	0,37 N = 200	Średnia częstość na 48 tyg. [^] : 0,21 (95% CI: 0,17; 0,26)
	PBO+SoC → ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	0,98 N = 203	
Populacja F/F (4 tyg. leczenia [ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC lub PBO+TEZ/IVA+SoC] w AURORA F/F + 96 tyg. leczenia w fazie OLE)			
Jakość życia – ocena CFQ-R – domena oddechowa	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	16,0 (12,1; 19,9) @ N = 55	18,0 (13,6; 22,5) @ N = 50
	PBO+TEZ/IVA+SoC → ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	-1,4 (-5,4; 2,6) N = 52	15,6 (11,0; 20,1) N = 49
ppFEV1 [p.p.]	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	10,4 (8,6; 12,2) @ N = 55	11,5 (8,8; 14,2) @ N = 45
	PBO+TEZ/IVA+SoC → ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	0,4 (-1,4; 2,3) N = 52	12,4 (9,6; 15,1) @ N = 45
BMI [kg/m ²]	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	0,53 (0,39; 0,66) @ N = 55	1,50 (1,03; 1,96) @ N = 49
	PBO+TEZ/IVA+SoC → ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	-0,07 (-0,21; 0,06) N = 52	1,28 (0,80; 1,76) @ N = 46
Stężenie jonów chlorkowych w pocie [mmol/l]	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	-43,4 (-46,9; -40,0) N = 55	-49,7 (-55,0; -44,4) N = 45
	PBO+TEZ/IVA+SoC → ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	1,7 (-1,9; 5,3) N = 52	-48,3 (-53,7; -42,8) N = 42
Zaostrzenia płucne	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	nie oceniano	Średnia częstość na 48 tyg. [^] : 0,21 (95% CI: 0,14; 0,30)
	PBO+SoC → ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	nie oceniano	

[^] częstość zaostrzeń płucnych analizowano przy uwzględnieniu również danych z fazy podstawowej badań;

@ 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;

^a wartość po 24 tygodniach fazy podstawowej badań;

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

W przypadku terapii trójlekowej, istotną (również klinicznie) poprawę ocenianych parametrów skuteczności klinicznej, obserwowaną pod koniec badań *AURORA F/MF* oraz *AURORA F/F*, obserwowano również w trakcie dalszego leczenia w fazie wydłużonej, a efekt terapeutyczny był wyższy niż na końcu faz podstawowych analizowanych badań. Istotny, korzystny efekt obserwowano również u pacjentów, którzy w fazach podstawowych badań otrzymywali placebo lub terapię dwulekową – w fazie OLE pacjenci ci uzyskiwali istotną poprawę, niezależnie od istotności efektu w fazie podstawowej. Oszacowania częstość występowania zaostrzeń płucnych przypadająca na 48 tygodni leczenia wyniosła 0,21 (95% CI: 0,17; 0,26) w populacji F/MF i była zbliżona do częstości obserwowanej w grupie terapii trójlekowej badania *AURORA F/MF* (0,37) i niższa niż częstość odnotowana w grupie placebo tego badania (0,98). Analogicznie, w podgrupie F/F częstość zaostrzeń płucnych w fazie OLE wyniosła 0,21 (95% CI: 0,14; 0,30), co było zbliżoną wartością do wyniku w podgrupie F/MF. Autorzy doniesienia zaznaczyli, że z uwagi na fakt zachodzenia części okresu obserwacji badania na okres pandemii SARS-CoV-2, izolacja społeczna mogła skutkować zmniejszeniem częstości infekcyjnych zaostrzeń płucnych. W doniesieniu *Daines 2021* zaznaczono również, że roczna częstość zmiany ppFEV1 wyniosła 0,28 (95% CI: 0,03; 0,54) punktów procentowych.

17.2 Bezpieczeństwo

Kolejna tabela przedstawia zestawienie oceny bezpieczeństwa w badaniu *AURORA F/MF* (zostały przytoczone dla porównania) oraz w opisywanej fazie wydłużonej. Średni okres leczenia w badaniu podstawowym wyniósł 23,6 tygodnia, a w fazie OLE 37,2 tygodnia.

Tabela 196. Analiza bezpieczeństwa – faza wydłużona; populacja F/MF i F/F w wieku ≥ 12 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC; publikacja *Griese 2021*.

AEs	Badanie <i>AURORA F/MF</i> , N = 202		Faza wydłużona (<i>Griese 2021</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	67 (33,2%)	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 (<i>serious</i>) AEs	28 (13,9%)	36,9	80 (15,8%)	27,5
Najczęstsze AEs w fazie OLE ($\geq 10\%$)				
Infekcyjne zaostrzenia płuc	44 (21,8%)	64,9	127 (25,1%)	49,6
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 ($\geq 1\%$)				
Krwioplucie	2 (1,0%)	2,0	5 (1,0%)	1,5

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

AEs	Badanie AURORA F/MF, N = 202		Faza wydłużona (Griese 2021), N = 506	
	Liczba chorych (%)	Częstość/100 pacjento-lat	Liczba chorych (%)	Częstość/100 pacjento-lat
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

[^] przypadek próby samobójczej oraz krwotok płucny;

^{^^} w ramieniu placebo badania AURORA F/MF, ogółem 8 (4,0%) pacjentów miało podwyższoną aktywność transaminaz. Wzrost aktywności ALT lub AST > 3x i ≤5x GGN, > 5x i ≤8x GGN oraz > 8x GGN odnotowano odpowiednio u 8 (4,0%), 1 (0,5%) oraz 2 (1,0%) pacjentów.

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 AURORA F/MF i AURORA F/F. 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: infekcyjne zaostrzenia płuc (49,6/100 pacjento-lat), 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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

których stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferaz, u 32 (6,3%) wynosiło ono $> 3 \times$ GGN, u 11 (2,2%) $> 5 \times$ GGN, a u 3 (0,6%) $> 8 \times$ GGN.

W tabeli poniżej podsumowano z kolei ocenę bezpieczeństwa w dalszym okresie leczenia w ramach fazy OLE (dane z trzeciej analizy interim, doniesienie konferencyjne *Daines 2021*), po średnim czasie ekspozycji na leczenie wynoszącym 105,7 (SD: 20,1) tygodni.

Tabela 197. Analiza bezpieczeństwa – faza wydłużona; populacja F/MF i F/F w wieku ≥ 12 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC; doniesienie *Daines 2021*.

Zdarzenia niepożądane	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, faza OLE, średni czas ekspozycji 105,7 (SD: 20,06) tygodni N = 506
Jakiegokolwiek AEs	498 (98,4%) Zdarzenia/100 pacjento-lat: 586,29
Łagodne AEs	118 (23,3%)
Umiarkowane AEs	296 (58,5%)
AEs o ciężkim nasileniu	81 (16,0%)
AEs zagrażające życiu	3 (0,6%)
AEs nie związane z leczeniem	144 (28,5%)
AEs o niskim prawdopodobieństwie związku z leczeniem (ang. <i>unlikely related</i>)	131 (25,9%)
AEs prawdopodobnie związane z leczeniem (ang. <i>possibly related</i>)	198 (39,1%)
AEs związane z leczeniem	25 (4,9%)
SAEs	126 (24,9%) Zdarzenia/100 pacjento-lat: 22,48
SAEs związane z leczeniem	15 (3,0%) Zdarzenia/100 pacjento-lat: 2,60
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	11 (2,2%) Zdarzenia/100 pacjento-lat: 1,61
AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia	44 (8,7%) Zdarzenia/100 pacjento-lat: 7,61
Zgon	1 (0,2%)
Najczęstsze ($\geq 15\%$) AEs w fazie OLE	
Infekcyjne zaostrzenia płucne	191 (37,7%) Zdarzenia/100 pacjento-lat: 38,69
Kaszel	183 (36,2%) Zdarzenia/100 pacjento-lat: 32,87
Ból gardła	132 (26,1%)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Zdarzenia niepożądane	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, faza OLE, średni czas ekspozycji 105,7 (SD: 20,06) tygodni N = 506
	Zdarzenia/100 pacjento-lat: 18,90
Ból głowy	124 (24,5%) Zdarzenia/100 pacjento-lat: 17,73
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	114 (22,5%) Zdarzenia/100 pacjento-lat: 16,93
Zwiększona objętość płwociny	100 (19,8%) Zdarzenia/100 pacjento-lat: 12,98
Zakażenia górnych dróg oddechowych	99 (19,6%) Zdarzenia/100 pacjento-lat: 13,16
Gorączka	95 (18,8%) Zdarzenia/100 pacjento-lat: 11,55
Nieżyt nosa (ang. <i>nasal congestion</i>)	81 (16,0%) Zdarzenia/100 pacjento-lat: 10,93
Zmęczenie	80 (15,8%) Zdarzenia/100 pacjento-lat: 11,28
Pozostałe istotne AEs obserwowane w ramach fazy OLE	
Aktywność ALT/AST >3×GGN	50 (9,9%)
Aktywność ALT/AST >5×GGN	25 (4,9%)
Aktywność ALT/AST >8×GGN	9 (1,8%)
Aktywność ALT/AST >3×GGN przy stężeniu bilirubiny >2×GGN	2 (0,4%)
Zwiększona aktywność transaminaz ogółem	65 (12,8%)
Zdarzenia wysypki	74 (14,6%)

Jakiegokolwiek AEs odnotowano u większości (98,4%) pacjentów, ale znaczna większość tych zdarzeń miała nasilenie łagodne do umiarkowanego – zdarzenia o ciężkim nasileniu, lub zagrażające życiu pacjenta obserwowano jedynie u około 17% leczonych pacjentów. Ciężkie (ang. *serious*) AEs odnotowano u około 25% chorych, natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia były rzadkie i dotyczyły jedynie około 2% ocenianych chorych. W fazie OLE odnotowano jeden przypadek zgonu, z powodu toksycznych efektów terapii oksykodonem – przypadek nie został uznany za związany z ocenianym leczeniem.

Najczęściej w fazie OLE obserwowano infekcyjne zaostrzenia płucne (37,7%), a w dalszej kolejności kaszel (36,2%), ból gardła (26,1%), ból głowy (24,5%) oraz zapalenie śluzówki nosa i gardła (22,5%). Ogólne zwiększenie aktywności transaminaz odnotowano u 12,8% pacjentów: 7 (1,4%) przerwało czasowo

leczenie, a 4 (0,8%) zakończyło leczenie z powodu tych zdarzeń, natomiast zdarzenia wysypki odnotowano u około 14,6% pacjentów i 1 (0,2%) chory zakończył leczenie z ich powodu.

17.3 Dodatkowa analiza post-hoc zmian ppFEV1 względem dopasowanej, nieleczonej kohorty

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakافتور/tezakافتور/iwakaافتور
+ iwakaافتور)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

[Redacted text block]

Tabela 198. [Redacted text]

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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Tabela 199. Porównanie rocznego tempa zmian ppFEV1, terapia ELX/TEZ/IVA vs brak leczenia modulatorami CFTR.

Wariant analizy	ELX/TEZ/IVA Roczne tempo zmian (95% CI)	Dopasowana, nieleczone kontrola Roczne tempo zmian (95% CI)	MD (95% CI)
Oceniana populacja łącznie			
Podstawowy	0,39 (-0,06; 0,85) SE = 0,23, N = 468	-1,92 (-2,16;-1,69) SE = 0,12, N = 1714	2,32 (1,81; 2,82), p < 0,001 SE = 0,26
Analiza wrażliwości 1 [^]	0,34 (-0,11; 0,79) SE = 0,23, N = 454	-1,93 (-2,19;-1,67) SE = 0,13, N = 1391	2,27 (1,75; 2,79), p < 0,001 SE = 0,26
Analiza wrażliwości 2 ^{^^}	0,42 (-0,03; 0,86) SE = 0,23, N = 468	-1,92(-2,15;-1,69) SE = 0,12, N = 1714	2,33 (1,83; 2,84), p < 0,001 SE = 0,26
Populacja F/MF			
Podstawowy	0,32 (-0,19; 0,82) SE = 0,26, N = 367	-1,85 (-2,13;-1,58) SE = 0,14, N = 1242	2,17 (1,60; 2,74), p < 0,001 SE = 0,29
Analiza wrażliwości 1 [^]	0,25 (-0,25; 0,75) SE = 0,26, N = 353	-1,84 (-2,14;-1,54) SE = 0,15, N = 1020	2,09 (1,50; 2,67), p < 0,001 SE = 0,30
Analiza wrażliwości 2 ^{^^}	0,34 (-0,16; 0,83) SE = 0,25, N = 367	-1,86 (-2,13;-1,58) SE = 0,14, N = 1242	2,19 (1,62; 2,76), p < 0,001 SE = 0,29
Populacja F/F			
Podstawowy	0,74 (-0,28; 1,75) SE = 0,52, N = 101	-2,08 (-2,54;-1,63) SE = 0,23, N = 472	2,82 (1,71; 3,93), p < 0,001 SE = 0,57
Analiza wrażliwości 1 [^]	0,74 (-0,26; 1,74) SE = 0,51, N = 101	-2,14 (-2,65;-1,63) SE = 0,26, N = 371	2,88 (1,78; 3,98), p < 0,001 SE = 0,56
Analiza wrażliwości 2 ^{^^}	0,74 (-0,28; 1,75) SE = 0,52, N = 101	-2,10 (-2,56;-1,64) SE = 0,23, N = 472	2,84 (1,73; 3,94), p < 0,001 SE = 0,56

[^] w analizie wrażliwości wykluczono pacjentów uczestniczących w interwencyjnym badaniu klinicznym w okresie obserwacji;

^{^^} w analizie wrażliwości dopasowano charakterystyki wyjściowe pacjentów względem charakterystyk wyjściowych: wieku, ppFEV1, decyli ppFEV1, ppFVC, ppFEF₂₅₋₇₅, ppFEV1/FVC, stosowania wziewnej tobramycyny, stosowania wziewnych kortykosteroidów oraz infekcji gronkowcem złocistym opornym (MRSA) oraz wrażliwym (MSSA) na metycylinę.

Ogółem, obserwowano zwiększenie wartości należnej ppFEV1 podczas terapii trójlewkowej, w porównaniu do zmniejszenia wartości tego parametru u pacjentów nieotrzymujących modulatorów CFTR, zarówno w populacji ogólnej, jak również w podgrupach pacjentów z genotypem F/MF oraz F/F. Tempo zmian ppFEV1 w przypadku terapii trójlewkowej wypadkowo świadczyło o trendzie wzrostu wartości tego parametru, a w grupie kontrolnej – o trendzie spadkowym. Różnice pomiędzy grupami wskazywały na istotny statystycznie efekt terapii trójlewkowej: MD = 2,32 (95% CI: 1,81; 2,82), p < 0,001 w populacji ogółem, MD = 2,17 (95% CI: 1,60; 2,74), p < 0,001 w populacji o genotypie F/MF oraz MD = 2,82 (95% CI: 1,71; 3,93), p < 0,001 w populacji o genotypie F/F. Analizy wrażliwości prowadziły do podobnych wniosków, wskazując na istotność statystyczną różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Autorzy wskazywali również na względną poprawę wartości ppFEV1 (różnica pomiędzy grupami podzielona przez efekt grupy kontrolnej, wyrażona w procentach): w populacji ogółem wyniosła ona 120,3% (95% CI: 96,8%; 144,4%), natomiast w podgrupach wyróżnionych względem genotypów odpowiednio 117,3% (95% CI: 89,7%; 145,7%) oraz 135,6% (95% CI: 86,4%; 188,3%) dla populacji F/MF oraz F/F.

Ogółem odnotowano więc brak utraty czynności płuc średnio w dwuletnim okresie obserwacji podczas stosowania terapii trójlekowej, podczas gdy u chorych niepoddanych leczeniu modulatorami CFTR obserwowano utratę sprawności płuc. Obserwacje te wspierają twierdzenie o korzystnym, długotrwałym efekcie terapii trójlekowej na czynność płuc pacjentów chorych na mukowiscydozę.

18 Kaftrio® + Kalydeco®; populacja F/x w wieku 6-11 lat – badania rzeczywistej praktyki klinicznej

18.1 Opis metodyki

W ramach oceny badań rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczących terapii ELX/TEZ/IVA u chorych z mukowiscydozą o genotypie mieszanym F/x, w wieku 6-11 lat włączono jedno retrospektywne badanie obserwacyjne: *Anderson 2021*. Jego głównym celem było przedstawienie zagadnienia dostępności i pokrycia kosztów wspomnianej terapii przez ubezpieczenia zdrowotne (*early insurance coverage*) wśród pacjentów od 6 do 11 r.ż. przed rozszerzeniem przez FDA wskazań do stosowania leku w tej populacji.

Do farmaceutów oraz techników farmacji rozesłano wiadomości e-mail drogą systemu *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF LISTSERV) z prośbą o udostępnienie informacji dotyczących pacjentów leczonych w ich ośrodkach, którzy starali się o uzyskanie wczesnego dostępu do terapii oraz jej refundacji przez ubezpieczycieli zdrowotnych. Każda z osób przekazujących dane była zobowiązana do uzyskania zgody komisji danego ośrodka na to działanie. Informacje będące przedmiotem zainteresowania opisywanego badania stanowiły zmienne demograficzne i kliniczne (m. in. wiek, genotyp, masa ciała, wcześniej stosowane terapie modulujące białko CFTR), szczegóły dotyczące stosowanej terapii ELX/TEZ/IVA, rodzaj ubezpieczenia zdrowotnego oraz zagadnienia związane z dostępem do leczenia.

Przy użyciu skali NICE próbę oceniono na jedynie 2 punkty przyznając je za przeprowadzenie go w wielu ośrodkach oraz jasne określenie celu badania.

W badaniu nie przedstawiono danych na temat źródeł finansowania.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Tabela 200. Charakterystyka metodyki badań rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie mieszanym (F/x), w wieku 6-11 lat; *Anderson 2021*.

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja NICE	Rodzaj badania	Okres obserwacji	Liczba chorych	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Anderson 2021</i>	IVA 2/8	Retrospektywne badanie opisowe typu pretest/post-test	Średnio 0,5 (SD = 0,4) roku	65	Ocena skuteczności	15 (USA)	Nie podano

Początkowe dane służące do określenia charakterystyki demograficznej populacji uzyskano dla 65 chorych, natomiast 55 osób w wieku 6-11 lat otrzymało terapię ELX/TEZ/IVA w ramach dostępu przez rejestrację przez FDA w tej populacji. Dane o przepływie pacjentów zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 201. Przepływ chorych w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie mieszanym (F/x), w wieku 6-11 lat; *Anderson 2021*.

	Skryning	Uzyskanie początkowych danych	Pacjenci, którzy uzyskali wczesny dostęp do terapii ELX/TEZ/IVA
<i>Anderson 2021</i>	Bd.	65	55

18.2 Charakterystyka włączonej populacji

18.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania włączano pacjentów z mukowiscydozą w wieku od 6 do 11 lat, którzy złożyli wniosek o objęcie leczeniem ELX/TEZ/IVA przed jego rejestracją przez FDA w tej grupie wiekowej. Nie podano kryteriów wykluczenia.

Tabela 202. Kryteria selekcji pacjentów w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie mieszanym (F/x); w wieku 6-11 lat; *Anderson 2021*.

<i>Anderson 2021</i>
Kryteria włączenia
<ul style="list-style-type: none"> • Chorzy na mukowiscydozę • Wiek 6-11 lat • Złożenie wniosku o objęcie leczeniem ELX/TEZ/IVA przed jego rejestracją przez FDA w grupie wiekowej 6-11 lat
Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Nie zdefiniowano

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

18.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W analizie uwzględniono 65 pacjentów z 15 różnych ośrodków zajmujących się leczeniem mukowiscydozy w Stanach Zjednoczonych, spośród których 55 osób miało dostęp do wczesnej terapii ELX/TEZ/IVA. Średni wiek chorych wynosił 10 lat. 52,3% osób stanowili mężczyźni. Częstszy genotyp stanowiły homozygoty F508del (n = 37; 56,9%). Większość pacjentów stosowała wcześniej inną terapię modulującą białko CFTR (n = 36; 55,4%). Charakterystykę kliniczną i demograficzną populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 203. Charakterystyka demograficzna i kliniczna osób w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie mieszanym (F/x); w wieku 6-11 lat; *Anderson 2021*.

Charakterystyka		Wartość
Wiek, średnia (SD) [lata]		10 (1,5) Zakres: 6-11,8
Mężczyźni, n (%)		34 (52,3%)
Genotyp, n (%)	Homozygoty F508del	37 (56,9%)
	Heterozygoty F508del	28 (43,1%)
	Brak	29 (44,6%)
Historia wcześniejszego leczenia modulatorami CFTR, n (%)	Iwakaftor	1 (1,5%)
	Lumakaftor/iwakaftor	17 (26,2%)
	Tezakaftor/iwakaftor	18 (27,7%)
	Komercyjne (<i>commercial</i>)	32 (49,2%)
Rodzaj ubezpieczenia, n (%)	Stanowe (<i>state</i>)	32 (49,2%)
	Wojskowe (<i>military</i>)	1 (1,6%)

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

Pacjenci zostali poddani terapii ELX/TEZ/IVA w ramach wczesnego dostępu przed rejestracją przez FDA tego leczenia w grupie wiekowej 6-11 lat. Większość pacjentów otrzymywała pełną dawkę preparatu (n = 30; 54,6%), natomiast pozostali jej połowę lub dawkę uzyskaną w wyniku miareczkowania – odpowiednio 12 (21,8%) oraz 8 (15%) osób. Średni czas trwania terapii w momencie zbierania danych wynosił 0,5 (SD = 0,4) roku.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Tabela 204. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie mieszanym (F/x); w wieku 6-11 lat; *Anderson 2021*.

Badanie	Oceniana interwencja
<i>Anderson 2021</i>	ELX/TEZ/IVA Oceniano wyniki uzyskiwane przez pacjentów po 3 oraz 6 miesiącach terapii w porównaniu do wyników początkowych (przed rozpoczęciem leczenia).

18.4 Skuteczność kliniczna

Głównym celem badania było opisanie zagadnienia dostępności do leczenia ELX/TEZ/IVA przez pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6-11 lat przed rejestracją tej terapii w tej grupie wiekowej. Spośród punktów końcowych skuteczności klinicznej podano jedynie zmianę wartości ppFEV1 oraz masy ciała po 3 i po 6 miesiącach stosowania leku.

Wyjściowa wartość ppFEV1 u chorych otrzymujących terapię ELX/TEZ/IVA w ramach wczesnego dostępu wynosiła 74% i zawierała się w zakresie 26%-125%. Zaznaczono, że byli to pacjenci z mukowiscydozą od łagodnej do ciężkiej postaci choroby. Po pierwszym kwartale leczenia chorzy zwiększyli swoją masę ciała o średnio 2,5 kg, a średni wzrost ppFEV1 wyniósł 13,3%. Po drugim kwartale masa ciała wzrosła względem wartości wyjściowej o 4,5 kg, natomiast ppFEV1 o 16,4%.

Tabela 205. Ocena zmiany wartości FEV1 i masy ciała; badania rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie mieszanym (F/x); w wieku 6-11 lat; *Anderson 2021*.

Punkt końcowy	Wartość wyjściowa	Średnia zmiana po 3 miesiącach leczenia	Średnia zmiana po 6 miesiącach leczenia
ppFEV1 [%]	74% Zakres: 26%-125%	13,3%	16,4%
Masa ciała [kg]	bd.	2,5	4,5

18.5 Bezpieczeństwo

W publikacji *Anderson 2021* nie podano informacji na temat punktów końcowych bezpieczeństwa. Wskazano jedynie, że w 3 przypadkach interakcje lekowe były przyczyną modyfikacji dawki preparatu.

19 Kaftrio® + Kalydeco® + SoC; populacja F/x w wieku ≥12 lat – badania rzeczywistej praktyki klinicznej

19.1 Opis metodyki

W ramach oceny badań rzeczywistej praktyki klinicznej z wykorzystaniem ELX/TEZ/IVA+IVA włączono 29 prób bez randomizacji: *Birmingham 2021*, *Bacon 2022*, *Beswick 2022* (publikacje *Beswick 2022* i *Beswick 2022a*), *Burgel 2021*, *DiMango 2021* (publikacje *DiMango 2021* i *DiMango 2021a*), *Djavid 2021*, *Douglas 2021*, *FitzMaurice 2022*, *Gabillard-Lefort 2022*, *Keyte 2022*, *Kim 2022*, *Korten 2022*, *Martin 2021*, *Martin 2022*, *Miller 2022*, *PROMISE* (NCT04038047; publikacje: *Nichols 2021* i *Nichols 2021a*), *O'Connor 2021*, *O'Shea 2021*, *Pallenberg 2021*, *Petersen 2021*, *Scully 2021*, *Sosinski 2021*, *Stapleton 2022*, *Stylemans 2022*, *Taylor-Cousar 2021*, [REDACTED]), *Welsner 2022*, *Westhölter 2022* oraz *Wucherpfennig 2022*.

W większości analizowanych badań przedstawiono informacje na temat skuteczności stosowania ELX/TEZ/IVA+IVA w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (poza badaniami *Douglas 2020*, *Martin 2021* [REDACTED], gdzie podano tylko informacje dotyczące jakości życia). Ponadto w próbach *Beswick 2022*, *DiMango 2021*, *Douglas 2020*, *Martin 2021*, *PROMISE* [REDACTED] przedstawiono informacje na temat jakości życia pacjentów. Z kolei dane na temat bezpieczeństwa pochodziły z 7 badań (*Birmingham 2021*, *Burgel 2021*, *Djavid 2021*, *Keyte 2022*, *Martin 2022*, *O'Shea 2020* i *Stylemans 2022*). Uwzględniono także 2 badania, które prezentowały informacje o skuteczności i bezpieczeństwie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA u pacjentek w ciąży i/lub karmiących piersią (*O'Connor 2021* i *Taylor-Cousar 2021*).

Badania miały przeważnie charakter prospektywny, cztery z nich były badaniami ankietowymi (*Keyte 2022*, *Martin 2021*, *Taylor-Cousar 2021* [REDACTED]). W większości z nich uwzględniono < 50 chorych, a tylko w 5 z nich liczba włączonych pacjentów mieściła się w zakresie od 101 do 487 (*Burgel 2021*, *Martin 2021*, *Miller 2022*, *Petersen 2021* i *PROMISE*). 13 badań było próbami jednośrodkowymi (*DiMango 2021*, *Djavid 2021*, *Douglas 2020*, *Kim 2022*, *Korten 2022*, *O'Shea 2020*, *Pallenberg 2021*, *Petersen 2021*, *Scully 2021*, *Stylemans 2022*, *Taylor-Cousar 2021*, *Welsner 2022* i *Wucherpfennig 2022*). Okres obserwacji w analizowanych badaniach mieścił się w zakresie od około miesiąca do 15 miesięcy.

W większości przypadków badania uzyskały umiarkowaną lub dobrą ocenę jakości metodologicznej w skali NICE – z kolei badania *Beswick 2022*, *Burgel 2021*, *Martin 2022*, *Miller 2022*, *PROMISE*, *Sosinski 2021* i *Stapleton 2022* uzyskały bardzo dobrą ocenę w tej skali (7/8 punktów).

Szczegółowe informacje o metodyce opisywanych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 206. Charakterystyka metodyki badań rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat.

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja NICE	Rodzaj badania	Okres obserwacji	Liczba chorych	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Birmingham 2021</i>	IVC/5/8	Retrospektywne badanie opisowe typu pretest/posttest	śr. 39,1 (SD: 24,8) dnia (okres leczenia); śr. 1,28* mies.	50	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	3 (USA)	<i>Cystic Fibrosis Foundation PACE Award (Garcia18ACO)</i>
<i>Bacon 2022</i>	IVA/6/8	Prospektywne badanie opisowe typu pretest/posttest	śr. 254 (zakres: 170-380) dni; śr. 8,34* mies.	34	Ocena skuteczności	2 (USA)	granty NIH KL2TR002490, NIH 5K23HL131930, <i>the Howard Holder-ness Distinguished Medical Scholars program</i> oraz <i>the Cystic Fibrosis Foundation ZEMKE19A0</i>
<i>Beswick 2022 (Beswick 2022 i Beswick 2022a)</i>	IVA/7/8	Prospektywne badanie opisowe typu pretest/posttest	śr. 6,6 (SD: 0,8) mies.	25	Ocena skuteczności i jakości życia	wieloośrodkowe (USA)	<i>Cystic Fibrosis Foundation and Marshall i Margherite McComb Foundation</i>
<i>Burgel 2021</i>	IVA/7/8	Prospektywne badanie opisowe typu pretest/posttest (kohortowe bez grupy kontrolnej)	med. 84 (IQR: 70; 104; zakres: 16-209) dni; med. 2,76* mies.	245	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	47 (Francja)	<i>Vaincre la Mucoviscidose, Fondation Sauver la Vie, Universite Paris Descartes; Filiere Maladies Rares Muco-CFTR i Legs Pascal Bonnet</i>
<i>DiMango 2021 (DiMango 2021, DiMango 2021a)</i>	IVA/6/8	Prospektywne badanie opisowe typu pretest/posttest	3 mies.	43	Ocena skuteczności i jakości życia	1 (Uniwersytet Columbia)	bd.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT/punkcja NICE	Rodzaj badania	Okres obserwacji	Liczba chorych	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Djavid 2021</i>	IVC/4/8	Retrospektywne badanie opisowe typu pretest/posttest (kohortowe bez grupy kontrolnej)	12-15 mies.	22	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	1 (USA)	bd.
<i>Douglas 2020</i>	IVC/5/8	Retrospektywne badanie opisowe typu pretest/posttest	śr. 4,7 mies. (śr. 146 dni, zakres: 7-301)	25	Ocena jakości życia	1 (Uniwersytet Pensylwania)	bd.
<i>FitzMaurice 2022</i>	IVC/6/8	Retrospektywne badanie opisowe typu pretest/posttest	śr. 189 (SD: 102) dni; śr. 6,21* mies.	24	Ocena skuteczności	wieloośrodkowe (Wielka Brytania)	Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych
<i>Gabillard-Lefort 2022</i>	IVA/6/8	Prospektywne badanie opisowe typu pretest/posttest	3 mies.	23 ^{^^}	Ocena skuteczności	2 (Irlandia)	bd.
<i>Keyte 2022</i>	IVC/4/8	Badanie ankietowe	śr. czas leczenia: 6,3 (SD: 4,3)* mies.	18 ^{##}	Ocena skuteczności	bd.	Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych
<i>Kim 2022</i>	IVC/4/8	Prospektywne badanie opisowe typu pretest/posttest	bd.	20	Ocena skuteczności	1 (USA)	CF Foundation (SALATH1810, BENGTS19AC0), NHLBI (R01 HL133240 and R01 HL157942) i grant CTSA dla University of Kansas (TL1TR002368)
<i>Korten 2022</i>	IVA/5/8	Prospektywne badanie opisowe typu pretest/posttest	med. 26 (IQR: 24-40) dni; med. 0,85* mies. [#]	16	Ocena skuteczności	1 (Szwajcaria)	University of Bern
<i>Martin 2021</i>	IVC/4/8	Badanie ankietowe	med. czasu leczenia: 4,3 (IQR: 3,0; 5,6)	101	Ocena jakości życia	bd.	Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja NICE	Rodzaj badania	Okres obserwacji	Liczba chorych	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Martin 2022</i>	IVA/ 7/8	Prospektywne badanie opisowe typu pretest/posttest	med. 363 (zakres: 25-442) dni; ok. 12 mies.	65	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	47 (Francja)	<i>Vaincre la Mucoviscidose, Fondation Sauver la Vie (Université Paris Descartes), Filière Maladies Rares Muco-CFTR i Legs Pascal Bonnet</i>
<i>Miller 2022</i>	IVA/ 7/8	Prospektywne badanie opisowe typu pretest/posttest (kohortowe bez grupy kontrolnej)	15 mies.	389	Ocena skuteczności	bd.	NIH
<i>O'Connor 2021</i>	IVC/ 4/8	Retrospektywne badanie opisowe typu pretest/posttest	med. 4 tyg.; 0,92* mies.	10	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	2 (USA)	NIH (1K08HL138153-01A1 i 2P30DK072482-12 to GMS and SMR) oraz CFF (Solomon 20Y0)
<i>O'Shea 2020</i>	IVC/ 4/8	Retrospektywne badanie opisowe typu pretest/posttest	śr. 4,9 (SD: 1,94; zakres: 1-8) mies.	14	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	1 (Irlandia, Szpital Uniwersytecki)	bd.
<i>Pallenberg 2021</i>	IVA/ 6/8	Prospektywne badanie opisowe typu pretest/posttest	bd.	24	Ocena skuteczności	1 (Niemcy)	<i>Federal Ministry of Education and Research</i>
<i>Petersen 2021</i>	IVA/ 5/8	Retrospektywne badanie opisowe typu pretest/posttest	śr. 12,2 (SD: 2,5) mies.	134	Ocena skuteczności	1 (USA)	NIH
<i>PROMISE (Nichols 2021 i Nichols 2021a)</i>	IVA/ 7/8	Prospektywne badanie opisowe typu pretest/posttest	6 mies. [^]	487	Ocena skuteczności i jakości życia	56 (USA)	<i>CF Foundation</i>
<i>Scully 2021</i>	IVA/ 6/8	Prospektywne badanie opisowe typu	med. 7,1 (zakres: 3-11) mies. ^{^^}	34	Ocena skuteczności	1 (USA)	<i>Pediatric Endocrine Society Rising</i>

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakafator/tezakafator/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT/punkcja NICE	Rodzaj badania	Okres obserwacji	Liczba chorych	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
		pretest/posttest					Star Award i NIH NIDDK T32 (5T32DK007699)
Sosinski 2021	IVA/7/8	Prospektywne badanie opisowe typu pre-test/posttest	śr. 201,79 (SD: 197,97) dnia; śr. 6,63* mies.	24	Ocena skuteczności	wieloośrodkowe (USA)	bd.
Stapleton 2022	IVA/7/8	Prospektywne badanie opisowe typu pre-test/posttest	6-12 miesięcy	34	Ocena skuteczności	2 (USA)	Cystic Fibrosis Foundation Grants, National Institute of Health grants i Cystic Fibrosis Foundation Research Development Program
Stylemans 2022	IVA/6/8	Prospektywne badanie opisowe typu pre-test/posttest	3 mies.**	14	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	1 (Belgia)	bd.
Taylor-Cousar 2021	IVC/4/8	Retrospektywne badanie ankietowe	bd.	46 kobiet (47 ciąży)	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	1 (USA)	Asher family fund
(████████)	T	████████	█	████████	████████	█	█
Welsner 2022	IVA/5/8	Prospektywne badanie opisowe typu pre-test/posttest	śr. 194 (SD: 21) dni; śr. 6,37* mies.	29	Ocena skuteczności	1 (Niemcy)	Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych
Westhölter 2022	IVC/5/8	Retrospektywne badanie opisowe typu pre-test/posttest	4 tyg.; 0,92* mies.	25	Ocena skuteczności	wieloośrodkowe (Niemcy)	DFG-supported clinician scientist program i Mukoviszidose e.V.
Wucherpennig 2022	IVC/5/8	Retrospektywne badanie opisowe typu pre-test/posttest	śr. czas leczenia: 5 (SD: 3, zakres: 1-14) mies.	19***	Ocena skuteczności	1 (Niemcy)	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** dane zbiorcze dla analizowanych pacjentów w ramach oceny parametrów spirometrycznych przedstawiono tylko po 2 i 4 tygodniach terapii;

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

*** w badaniu wyróżniono także grupę kontrolną chorych z mukowiscydozą, która nie otrzymywała ELX/TEZ/IVA+IVA, jednak nie byli to pacjenci z obecnością delekcji F508 (F) przynajmniej jednej kopii genu *CFTR*, dlatego nie została opisana w niniejszym raporcie, a próbę potraktowano jako badanie bez grupy kontrolnej;

dla pomiarów doustnego testu tolerancji glukozy;

w niniejszym raporcie uwzględniono dane dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali ELX/TEZ/IVA+IVA, a nie tylko 17 (bez 1 chorego, u którego przerwano wspomnianą terapię z powodu wysypki, zapalenia płuc i zakażenia), jakie to podejście przyjęli autorzy próby; nie przedstawiono danych dla 2 chorych, z których jeden nie spełniał kryteriów kwalifikacji do takiej terapii, a w przypadku drugiego, pochodzącego z Australii, terapia ta nie była dostępna;

^ w publikacji *Nichols 2021* przedstawiono dane po 6 mies. leczenia, ale zakładany okres terapii to 30 mies.;

^^ podano wartość dla oceny parametrów związanych z glikemią;

^^^ przedstawiono informacje dla 23 pacjentów określonych w badaniu jako „paired samples”, dla których były dostępne dane dotyczące skuteczności klinicznej przed i po zastosowaniu ELX/TEZ/IVA+IVA.





W większości analizowanych prób dane sprzed rozpoczęcia terapii ELX/TEZ/IVA+IVA, jak i po jej wdrożeniu były dostępne dla wszystkich lub większości pacjentów. Dane o przepływie chorych w opisywanych badaniach zestawia poniższa tabela.

Tabela 207. Przepływ chorych w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat.

	Skryning	Uzyskanie początkowych danych (przed rozpoczęciem leczenia)	Ukończenie badania (uzyskanie wyników po rozpoczęciu leczenia)
<i>Birmingham 2021</i>	60 (10 chorych, którzy otrzymali ELX/TEZ/IVA+IVA w ramach wstępnego programu wczesnego dostępu do terapii, zapewnionego przez producenta, zostało wykluczonych z analizy z uwagi na zobowiązania umowne)	50	50
<i>Bacon 2022</i>	34	34	28
<i>Beswick 2022</i>	31*	30	25
<i>Burgel 2021</i>	bd.	245	236^
<i>DiMango 2021</i>	55 (Zaproszenie do badania)	48	43
<i>Djavid 2021</i>	bd.	22	22
<i>Douglas 2020</i>	231 (wykluczono 176 chorych bez stałej opieki rynologicznej, 30 bez wyników SNOT-22 po leczeniu)	25	25
<i>FitzMaurice 2022</i>	154#	24	24
<i>Gabillard-Lefort 2022</i>	bd.	23	23
<i>Keyte 2022</i>	bd.	18	18
<i>Kim 2022</i>	bd.	20	20

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*

	Skryning	Uzyskanie początkowych danych (przed rozpoczęciem leczenia)	Ukończenie badania (uzyskanie wyników po rozpoczęciu leczenia)
<i>Korten 2022</i>	bd.	16	16
<i>Martin 2021</i>	bd.	101	101
<i>Martin 2022</i>	bd.	65	65
<i>Miller 2022</i>	bd.	389	389
<i>O'Connor 2021</i>	201^^	10	10
<i>O'Shea 2020</i>	bd.	14	14 (11 dla oceny stężenia jonów chlorkowych)
<i>Pallenberg 2021</i>	bd.	24	24
<i>Petersen 2021</i>	Z 200 pacjentów, 179 miało genotyp odpowiedni dla terapii ELX/TEZ/IVA+IVA, a spośród nich terapię otrzymało 163 chorych	163	134
<i>PROMISE</i>	530 (niepowodzenie skryningu = 40, nie włączeni do badania = 3)	487***	462 (aktywne leczenie)***
<i>Scully 2021</i>	bd.	34	23^^^
<i>Sosinski 2021</i>	bd.	24	24
<i>Stapleton 2022</i>	bd.	34	28##
<i>Stylemans 2022</i>	bd.	14	14
<i>Taylor-Cousar 2021</i>	bd.	W badaniu oceniono 47 ciąż (40 zakończonych**) u 46 kobiet (1 kobieta zaszła ponownie w ciążę 3 miesiące po urodzeniu pierwszego dziecka)	
			
<i>Welsner 2022###</i>	64	62	29
<i>Westhölter 2022</i>	bd.	25	25
<i>Wucherpfennig 2022</i>	bd.	19	18

* w ramach preskryningu w oparciu o *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry* przeanalizowano 384 pacjentów;

** w publikacji w jednym miejscu podano, że zakończonych ciąż było 41, jednak biorąc pod uwagę kolejną informację o tym, że 7 ciąż (bez komplikacji) było 2 lub 3 trymestrze w momencie tworzenia publikacji, przyjęto, że zakończonych ciąż było 40;

*** z 487 pacjentów włączonych 7 wycofano bez rozpoczęcia terapii ELX/TEZ/IVA+IVA (3 wskazywało na problemy uzyskania recepty przed terminem, 2 na nieokreśloną trudność w uzyskaniu leku w czasie a 2 postanowiło zrezygnować z udziału w badaniu), a więc to leczenie wdrożono u 480 chorych, z czego 18 pacjentów wycofano po rozpoczęciu terapii (u 13 pacjentów była to decyzja uczestnika, w przypadku 2 chorych odnotowano zgon, a inne powody wystąpiły u 3 pacjentów), którą kontynuowało 462 pacjentów;

do badania *DYNAMI-CF* włączono 154 chorych, z czego wykluczono 130 (20 z powodu zaostżeń w czasie DCR, 109 z powodu braku wykonania DCR przed i/lub po wdrożeniu terapii ELX/TEZ/IVA+IVA oraz 1 z DCR wykonanym < 28 dni po rozpoczęciu wspomnianego leczenia);

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakafator/tezakafator/iwakafator
+ iwakafator)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

- ## 6 chorych z powodu pandemii COVID-19 wycofano z udziału w badaniu przed 2 wizytą; dane dla obu wizyt były więc dostępne dla 28 chorych;
- ### 62 chorych zostało włączonych do badania polisomnograficznego na początku badania, a 29 na końcu próby;
- ^ 7 pacjentów nie odbyło wizyty kontrolnej w momencie zbierania danych, a u 2 chorych wykonano przeszczepienie wkrótce po rozpoczęciu terapii – dlatego analizy porównawcze objęły 236 pacjentów;
- ^^ z elektronicznych kart medycznych zidentyfikowano 201 pacjentek, który kwalifikowały się do leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA na podstawie genotypu, jak i potencjału rozrodczego. 14 chorych w wieku rozrodczym (czyli w wieku przedmenopauzalnym, które nie zostały poddane sterylizacji) zaszły w ciążę. U 10 kontynuowano wspomnianą terapię;
- ^^^ analiza została przeprowadzona tylko dla pacjentów, którzy odbyli końcową wizytę (n = 23) – 10 pacjentów zostało utraconych z obserwacji lub nie było w stanie dokończyć udziału w badaniu wirtualnie, a 1 chory zmarł podczas okresu obserwacji z powodu niezwiązanych z leczeniem powikłań płucnych.

19.2 Charakterystyka włączonej populacji

19.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do wszystkich badań rzeczywistej praktyki klinicznej włączono pacjentów z mukowiscydozą – w części z nich określono, że diagnozę opierano na badaniach genetycznych, ocenie stężenia jonów chlorkowych w pocie czy określonych wytycznych. Przeważnie podawano, że do badań włączano pacjentów z obecnością delekcji F508 (F) przynajmniej jednej kopii genu *CFTR*, choć czasem dookreślono, że na drugim allelu musiała występować mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR* (MF) – zdarzyło się także, że w kryteriach włączenia do badania nie określono jaka mutacja była wymagana, jednak z uwagi na to, że chorzy w nich uwzględnieni otrzymywali ELX/TEZ/IVA+IVA, przyjęto, że musiała u nich występować delekcji przynajmniej jednej kopii genu F508. W części prób wymagano spełnienia kryterium zaawansowanej choroby płuc w postaci wartości ppFEV1 < 40%. Najczęściej do badań włączano pacjentów dorosłych, a w kilku (*Bacon 2022, Burgel 2021, Korten 2022, Martin 2021, Martin 2022, Pallenberg 2021, PROMISE, [redacted] i Stapleton 2022*) uwzględniono również dzieci i młodzież w wieku ≥ 12 lat. W większości analizowanych prób kryterium włączenia stanowiło leczenie ELX/TEZ/IVA+IVA lub zaplanowanie jego wdrożenia. W zależności od celu badania kryteria kwalifikacji mogły obejmować także bardziej szczegółowe parametry, co przedstawiono dokładnie w tabelarycznej formie poniżej.

Kryteria wykluczenia sprecyzowano jedynie w kilku próbach (*Beswick 2022, FitzMaurice 2022, Kim 2022, Korten 2022, Petersen 2021, PROMISE, Scully 2021, Stapleton 2022 i [redacted]*). Najczęściej obejmowały one zastosowanie określonego leczenia lub zabiegu w poszczególnych okresach poprzedzających włączenie do badania, stan zdrowia, który mógłby wpływać na wyniki pacjenta pozyskiwane w ramach próby czy też zdefiniowane kryteria wiekowe lub ciążę. Zaznaczyć trzeba przy tym, że 2 badania (*O'Connor 2021 i Taylor-Cousar 2021*) były prowadzone *stricte* w populacji pacjentek w ciąży i/lub karmiących piersią w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa ELX/TEZ/IVA+IVA.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*

W związku z charakterem badań rzeczywistej praktyki klinicznej, kryteria selekcji włączanych populacji zazwyczaj nie były bardzo szczegółowe – zestawiono je w poniższej tabeli.

Tabela 208. Kryteria selekcji pacjentów w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat.

Badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Birmingham 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci z mukowiscydozą z analizowanych ośrodków, którzy rozpoczęli terapię ELX/TEZ/IVA+IVA w okresie między październikiem 2019 r., a styczniem 2020 r. Spełnienie wytycznych CFF odnośnie rozpoznania zaawansowanej choroby płuc związanej z mukowiscydozą (ACFLD), w tym: ppFEV1 < 40% poza okresem zaostrzenia, wcześniejsze skierowanie na ocenę konieczności przeszczepienia płuc, wcześniejsze przyjęcie na oddział intensywnej opieki medycznej z powodu niewydolności oddechowej, hiperkarbia, spoczynkowe zapotrzebowanie na tlen, nadciśnienie płucne, ciężkie upośledzenie czynnościowe spowodowane niewydolnością oddechową lub skrócenie dystansu 6-minutowego marszu do mniej niż 400 m Dodatkowo jako markery prognostyczne związane z progresją choroby zbierano informacje także o obecności cech wysokiego ryzyka, w tym zajęciu dróg oddechowych przez prątki nie gruźlicze lub Burkholderia spp., przebyciu masywnego krwiopłucia, odmy opłucnowej czy cukrzycy 	<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano
<i>Bacon 2022</i>	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z kliniczną diagnozą mukowiscydozy z ośrodków <i>University of North Carolina</i> i <i>University of Pittsburgh</i> (włączeni między listopadem 2019 r., a marcem 2020 r.) Wiek ≥ 12 lat Zamiar rozpoczęcia terapii ELX/TEZ/IVA+IVA 	<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano
<i>Beswick 2022</i>	<ul style="list-style-type: none"> Wiek > 18 lat Diagnoza mukowiscydozy poprzez ocenę genetyczną i/lub stężenia jonów chlorkowych w pocie Diagnoza chronicznego zapalenia zatok przynosowych, zgodnie z wytycznymi Kwalifikacja to terapii ELX/TEZ/IVA+IVA w oparciu o stwierdzenie genotypu F508del/F508del (F/F) lub genotyp F508del/MF (F/MF) i wybranie do rozpoczęcia leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> Brak kwalifikacji lub wybrania do leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA Stwierdzenie genotypu F508del/RF (F/RF) Przebycie operacji zatok w ciągu 6 miesięcy poprzedzających próbę bądź planowanie takiej operacji w ciągu trwania badania Ostra choroba w ciągu 2 tygodni od skryningu
<i>Burgel 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci, którzy otrzymali ELX/TEZ/IVA+IVA w ramach programu wczesnego dostępu, który prowadzi <i>Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé</i> Kryteria włączenia do programu wcześniejszego dostępu obejmowały: wiek ≥ 12 lat, obecność delecji F508 (F508del) przynajmniej jednej kopii genu <i>CFTR</i>, zaawansowana choroba płuc definiowana jako ppFEV1 	<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano

Badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	< 40% i/lub trwająca ocena pod kątem przeszczepienia płuc	
<i>DiMango 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Chorzy na mukowiscydozę • Obecność delecji F508 (F508del) przynajmniej jednej kopii genu <i>CFTR</i> • Rozpoczynanie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA • Wiek ≥ 18 lat • Włączano również chorych stosujących inne modulatory w momencie dopuszczenia leku • Zgoda na udział w badaniu 	<ul style="list-style-type: none"> • Nie zdefiniowano
<i>Djavid 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli chorzy na mukowiscydozę • Obecność delecji F508 (F508del) przynajmniej jednej kopii genu <i>CFTR</i> • Rozpoczęcie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA pomiędzy sierpniem a grudniem 2019 r. • ppFEV1 < 40% w ciągu 6 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA 	<ul style="list-style-type: none"> • Nie zdefiniowano
<i>Douglas 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Chorzy na mukowiscydozę • Obecność delecji F508 (F508del) przynajmniej jednej kopii genu <i>CFTR</i> • Rozpoczynanie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA w ramach programu w Departamencie Otolaryngologii • Wiek ≥ 18 lat • Włączano również chorych stosujących inne modulatory w momencie dopuszczenia leku • Wypełnienie kwestionariusza SNOT-22 przed i po rozpoczęciu leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA 	<ul style="list-style-type: none"> • Nie zdefiniowano
<i>FitzMaurice 2022</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci uwzględnieni w próbie <i>DYNAMIC-CF</i>, którzy mieli wykonaną dynamiczną radiografię klatki piersiowej (DCR) przed i po rozpoczęciu leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci, których FEV1 w okresie przed rozpoczęciem leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA był istotnie różny ($\pm > 10\%$) • Chorzy w podgrupie oceny zaostrzeń w badaniu <i>DYNAMIC-CF</i> • Chorzy, którzy przeszli ocenę DCR mniej niż 28 dni po rozpoczęciu terapii ELX/TEZ/IVA+IVA • Pacjenci z zaostrzeniem płucnym podczas ich ponownego DCR • Przerwanie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA przed ponownym DCR
<i>Gabillard-Le-fort 2022</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Chorzy z mukowiscydozą z <i>Beaumont Hospital Cystic Fibrosis Clinic</i>, którzy byli leczeni ELX/TEZ/IVA+IVA 	<ul style="list-style-type: none"> • Nie zdefiniowano
<i>Keyte 2022</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Chorzy na mukowiscydozę bez względu na przypisanie terapii modulatorami CFTR (ale prawie wszyscy włączeni pacjenci stosowali CFTR, w tym 90% ELX/TEZ/IVA+IVA) • Wiek ≥ 18 lat 	<ul style="list-style-type: none"> • Nie zdefiniowano
<i>Kim 2022</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli chorzy z mukowiscydozą z University of Kansas Medical Center • Obecność delecji F508 (F508del) przynajmniej jednej kopii genu <i>CFTR</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia z powodu zaostrzenia płuc w przebiegu mukowiscydozy w ciągu miesiąca poprzedzającego włączenie • Aktualne przyjmowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub innych leków przeciwzapalnych

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*

Badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> Aktualna terapia ELX/TEZ/IVA+IVA (stabilna dawka przez co najmniej 3 miesiące) 	<ul style="list-style-type: none"> Niedawne krwawienie z nosa
<i>Korten 2022</i>	<ul style="list-style-type: none"> Chorzy na mukowiscydozę Wiek ≥ 12 lat Obecność delecji F508 (F508del) przynajmniej jednej kopii genu <i>CFTR</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Cukrzyca związana z mukowiscydożą (w celu włączenia tylko pacjentów nieleczonych insuliną)
<i>Martin 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 12 lat Chorzy z zaawansowaną mukowiscydożą, którzy byli leczeni ELX/TEZ/IVA+IVA w ramach francuskiego programu wczesnego dostępu 	<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano
<i>Martin 2022</i>	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z ośrodków CF we Francji, którzy otrzymywali ELX/TEZ/IVA+IVA w ramach programu wcześniejszego dostępu Kryteria włączenia do programu wcześniejszego dostępu obejmowały: wiek ≥ 12 lat, obecność delecji F508 (F508del) przynajmniej jednej kopii genu <i>CFTR</i>, zaawansowana choroba płuc definiowana jako ppFEV1 < 40% i/lub trwająca ocena pod kątem przeszczepienia płuc Kandydaci do przeszczepienia płuc (zdefiniowani jako umieszczeni na liście transplantacyjnej lub rozważani do włączenia na nią w ciągu 3 miesięcy) 	<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano
<i>Miller 2022</i>	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z bazy <i>IBM MarketScan Research Databases for Commercial Claims and Medicare Supplemental</i>, którzy otrzymywali ELX/TEZ/IVA+IVA przed 1 grudnia 2019 r., co zapewniało 15 tyg. okres obserwacji 	<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano
<i>O'Connor 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> Włączano pacjentów z dwóch amerykańskich uniwersytetów w Alabamie i Południowej Karolinie, które zaszyły w ciąży po rozpoczęciu terapii ELX/TEZ/IVA+IVA, dla których były dostępne dane z elektronicznych kart medycznych 	<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano
<i>O'Shea 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> Chorzy na mukowiscydozę z ciężką chorobą płuc (ppFEV1 < 40%) będący na liście oczekujących do przeszczepienia płuc Obecność delecji F508 (F508del) przynajmniej jednej kopii genu <i>CFTR</i> – 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) Rozpoczęcie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA w ramach programu dostępu do leku (<i>access programme</i>) Wiek ≥ 18 lat Pacjentów włączano w ramach prowadzonego programu dostępu do leku 	<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano
<i>Pallenberg 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 12 lat Stwierdzenie genotypu F508del/F508del (F/F) lub genotyp F508del/MF (F/MF) 	<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano
<i>Petersen 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci leczeni ELX/TEZ/IVA+IVA w <i>Washington University Cystic Fibrosis Adult Care Center</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Ciąża w roku poprzedzającym lub po rozpoczęciu terapii ELX/TEZ/IVA+IVA

Badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
PROMISE	<ul style="list-style-type: none"> • Wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu • Chęć i zdolność do przestrzegania harmonogramu badania i innych wymogów protokołu • Pacjenci obu płci z diagnozą mukowiscydozy • Wiek ≥ 12 lat • Mutacje CFTR zgodne ze wskazaniem FDA dla trójlekowej terapii skojarzonej • Zamiar przepisania terapii trójlekowej przez lekarza • Chęć zachowania postu przez 8 godzin przed każdą wizytą (w przypadku pacjentów karmionych dojelitowo chęć odstawienia tego karmienia przez co najmniej 8 godzin) • Zdolność do wykonywania testów i poddania procedur wymaganych w badaniu • Włączenie do <i>Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry</i> • Stabilność kliniczna bez istotnych zmian zdrowia w ciągu 14 dni przed 1 wizytą 	<ul style="list-style-type: none"> • Przeszczepienie płuc w roku poprzedzającym lub po rozpoczęciu terapii ELX/TEZ/IVA+IVA • Stosowanie leków w fazie badań klinicznych • Udokumentowany non-adherence na terapię ELX/TEZ/IVA+IVA • Dostępność danych na temat masy ciała dla < 3 miesięcy przed 1 kwietnia 2021 • Stan zdrowia, który w opinii badacza wykluczałby świadomą zgodę, uczyniłby udział w badaniu niebezpiecznym lub mógł komplikować interpretację danych bądź w inny sposób zakłócić osiągnięcie celu badania • Zastosowanie dowolnego trójlekowej terapii skojarzonej w ciągu 180 dni przed 1 wizytą • Każde ostre zastosowanie antybiotyków (doustnie, wziewnie lub dożylnie) lub ostre zastosowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów w ciągu 14 dni przed 1 wizytą (włącznie z nią) w przypadku objawów obejmujących dolne drogi oddechowe • Rozpoczęcie jakiejkolwiek nowej terapii przewlekłej (np. ibuprofen, sól hipertoniczna, azytromycyna czy Orkambi® bądź Symdeko®) • Zastosowanie leku w fazie badań w ciągu 28 dni przed 1 wizytą • Stosowanie przewlekłych kortykosteroidów (≥ 10 mg prednizonu) w ciągu 28 dni przed 1 wizytą • Leczenie zakażenia prątkami niegruźliczymi składające się z 2 antybiotyków (doustnych, dożylnych i/lub wziewnych) w ciągu 28 dni przed 1 wizytą • Przeszczepienie płuc lub wątroby w wywiadzie bądź obecność na liście transplantacyjnej
Scully 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci z mukowiscydozą, którzy planowali rozpoczęcie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA • Obecność delecji F508 (F508del) przynajmniej jednej kopii genu <i>CFTR</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Cięża • Wiek < 18 lat i > 70 lat
Sosinski 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Chorzy z mukowiscydozą • W próbie nie przedstawiono informacji na temat genotypu chorych, jednak założono, że skoro otrzymali oni ELX/TEZ/IVA+IVA po zatwierdzeniu go przez FDA w USA, musieli spełnić kryteria włączenia do takiej terapii, czyli obecność delecji F508 (F508del) przynajmniej jednej kopii genu <i>CFTR</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Nie zdefiniowano
Stylemans 2022	<ul style="list-style-type: none"> • Dane z <i>UZ Brussel adult CF center database</i> (od grudnia 2019 do listopada 2020) • Dorośli chorzy z mukowiscydozą i genotypem F/F lub F/MF, którzy byli leczeni ELX/TEZ/IVA+IVA w ramach fazy wydłużonej VX19-445-115 lub w ramach programu leczenia potrzeb medycznych (duże obciążenie 	<ul style="list-style-type: none"> • Nie zdefiniowano

Badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	objawami i ppFEV1 < 30% dla pacjentów F/F i < 40% dla chorych F/MF w momencie skryningu)	
Stapleton 2022	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z diagnozą mukowiscydozy z dwóch ośrodków akredytowanych przez Cystic Fibrosis Foundation (University of Pittsburgh i University of North Carolina; chorzy zarówno z kliniki pulmonologicznej, jak i rynologicznej, w zależności od tego, gdzie miała miejsce pierwsza umówiona wizyta) Wiek ≥12 lat Intencja rozpoczęcia leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA zgodnie z założonym procesem edukacyjnym Włączenie między listopadem 2019, a marcem 2020 Nie wymagano wcześniejszej diagnozy przewlekłego zapalenia zatok przynosowych nie była wymagana, gdyż badacze chcieli uchwycić pełny zakres prezentacji tego schorzenia w badanych populacjach, w tym u chorych z objawami łagodnymi, a także pacjentów bez łatwego dostępu do opieki laryngologicznej; kryterium włączenia nie stanowiła również ocena systematycznych zmian w obrębie wcześniej stosowanych terapii, jak i wcześniejsze przestrzeganie zaleceń lekarskich 	<ul style="list-style-type: none"> Przeszczerpienie płuc Leczenie zaostrzeń płucnych lub zatok antybiotykami w ciągu ostatnich 14 dni Inne, niedawne zmiany w terapii mukowiscydozy Zakażenie górnych dróg oddechowych w ciągu ostatnich 14 dni
Taylor-Cousar 2021	<ul style="list-style-type: none"> Kwestionariusz stworzony przez <i>Cystic Fibrosis Foundation</i> został wysłany do personelu CF Center, który opiekował się kobietami w ciąży, kontynuującymi terapię ELX/TEZ/IVA+IVA dla całej lub części ciąży i/lub podczas laktacji 	<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano
Welsner 2022	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli chorzy z mukowiscydozą, zdiagnozowaną w oparciu o dwie zdefiniowane mutacje w genie <i>CFTR</i> i kwalifikujący się do włączenia terapii ELX/TEZ/IVA+IVA na podstawie mutacji w genie <i>CFTR</i>, zgodnie z obowiązującymi kryteriami w Niemczech Pacjenci mogli wcześniej otrzymywać modulatory <i>CFTR</i> lub nie być nimi leczeni Stabilna klinicznie choroba, bez zaostrzeń płucnych w czasie wykonywania polisomnografii 	<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano
Westhölter 2022	<ul style="list-style-type: none"> Chorzy z mukowiscydozą Leczeni ELX/TEZ/IVA+IVA w okresie marca-października 2020 	<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano
Wucherpfenning 2022	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli chorzy z mukowiscydozą, którzy mieli wykonane zalecane klinicznie badanie MRI między czerwcem 2020, a sierpniem 2021 i byli leczeni ELX/TEZ/IVA+IVA 	<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano

19.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Łącznie w analizowanych próbach uwzględniono 2043 pacjentów. Przeważnie odsetek mężczyzn był bliższy 50% lub więcej. Tylko w części badań (*Beswick 2022*, *DiMango 2021*, *Douglas 2020*, *O'Connor 2021*, *O'Shea 2020*, *Taylor-Cousar 2021* [REDACTED]) znaczną większość populacji stanowiły kobiety (64-100%). Średni wiek chorych mieścił się w zakresie od 20,5 do 37,2 lat, natomiast jego mediana w zakresie od 28 do 36 lat (z wyjątkiem badania *Korten 2022*, gdzie wynosiła ona 13,8 lat).

Średnia początkowa wartość ppFEV1 wynosiła najczęściej 50,21-87,6%, jedynie w 6 badaniach była widocznie niższa i wynosiła: w *Birmingham 2021* 31,6%, w *Djavid 2021* 27,7%, w *Gabillard-Lefort 2022* 43,1%, w *Keyte 2022* 36,5%, w *O'Shea 2021* 27,3%, a w *Westhölter 2022* 30,80%. Z kolei średnia wyjściowa wartość BMI mieściła się w przedziale 19,41-23,8 kg/m², a średnia masa ciała oscylowała między 58,4, a 65,3 kg. Cukrzyca związana z mukowiscydozą występowała u 24-64% chorych, a niewydolność trzustki u 79-100% pacjentów analizowanych w próbach. Wcześniej modulatory CFTR stosowało 31-91,5% chorych.

W badaniach homozygoty F/F stanowiły od 16% do 80% analizowanej populacji. W badaniach *Burgel 2021*, *Djavid 2021*, *FitzMaurice 2022*, *Martin 2021*, *Martin 2022*, *PROMISE* i *Wucherpfennig 2022* podano, że poza homozygotami F/F i heterozygotami F/MF występowały także inne F/x (w tym F/RF, F/G, F/inne oraz F/none).

Szczegółową charakterystykę kliniczną i demograficzną pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 209. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów badań rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat.

Badanie	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek	Średnia początkowa wartość FEV1 [litry]	Średnia początkowa wartość ppFEV1 [%]	Średnia początkowa wartość ppFVC [%]	Stosunek FEV1/FVC	Średnia początkowa wartość BMI [kg/m ²]	Liczba homozygot F/F (%)	Średnia liczba zaostrzeń/poprzedni rok	Wcześniej-sze stosowanie modulatorów CFTR (%)	Wcześniejsza operacja zatok (%)	Średnia liczba operacji zatok	Prze-szczenie płuc w historii (%)	Choro-ba wą-troby zwią-zana z CF (%)	Cukrzyca związana z CF (%)	Niewy-dol-ność trzustki (%)	Prze-wiekła Pseu-domo-nas ae-rugi-nosa (n = 23)	Śred-nia masa ciała (SD) [kg]
<i>Bermin-gham 2021</i>	50	24 (48%)*	32,0 (SD: 8,2)	bd.	31,6 (SD: 5,6)	49,8 (SD: 11,3)	bd.	21,7 (SD: 3,4)	32 (64%)	3,1 (SD: 2,5)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	27 (54%)	50 (100%)	bd.	bd.
<i>Bacon 2022</i>	34	18 (64%)	mediana: 28 (zakres: 12-60)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	23 (68%) ^{&}	bd.	bd.	24 (71%)	bd.	bd.	bd.	9 (26%)	bd.	bd.	bd.
<i>Beswick 2022</i>	25	8 (32%)	33,9 (SD: 9,2)	bd.	67,4 (SD: 26,4)	bd.	bd.	22,4 (SD: 4,0)	15 (60%) ^{&}	bd.	16 (64%)	20 (80%)	2,3 (SD: 2,3)	bd.	bd.	bd.	25 (100%)	14 (61%)	bd.
<i>Burgel 2021</i>	245	135 (55,1%)*	mediana: 31 (IQR: 24; 38)	bd.	me-diana: 29 (IQR: 24; 34)	bd.	bd.	mediana: 19 (IQR: 18; 21)	100 (40,8%) ^{&&}	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	234 (95,5%)	177 (72,3%)	bd.
<i>DiMango 2021</i>	43	14 (33%)	34,0 (SE: 1,8; 95% CI: 30,5; 37,5)	2,1 (SE: 0,52; 95% CI: 1,05; 3,09)	65,3 (SE: 11,2)	bd.	63,5 (SE: 6,4; 95% CI: 51,0; 76,0)	21,8 (SE: 0,4; 95% CI: 21,0; 22,6)	14 (33%)	bd.	23 (53%) [‡]	29 (67%)	2,4 (SE: 0,3; 95% CI: 1,8; 3,0)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
<i>Djavid 2021</i>	22	14 (63,6%)	37,2 (zakres: 23-70)	1,00 (SD: 0,35)	27,7 (SD: 7,3) [#]	bd.	bd.	20,5 (SD: 3,7)	10 (45,4%) [^]	3,76 (SD: 2,14) ^{^^}	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	58,4 (15,3)
<i>Douglas 2020</i>	25	8 (32%)	29,92 (SD: 12,46)	bd.	72,44 (SD: 22,54)	bd.	bd.	23,69 (SD: 3,36)	11 (44,0%)	bd.	10 (40,0%) [@]	23 (92,0%)	2,91 (SD: 2,73)	4 (16,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek	Średnia początkowa wartość FEV1 [litry]	Średnia początkowa wartość ppFEV1 [%]	Średnia początkowa wartość ppFVC [%]	Stosunek FEV1/FVC	Średnia początkowa wartość BMI [kg/m ²]	Liczba homozygot F/F (%)	Średnia liczba zaostrzeń/poprzedni rok	Wcześniej-sze stosowanie modulatorów CFTR (%)	Wcześniejsza operacja zatok (%)	Średnia liczba operacji zatok	Przeszczerpienie płuc w historii (%)	Choroba wątroby związana z CF (%)	Cukrzyca związana z CF (%)	Niewydolność trzustki (%)	Prze-wlekła Pseudo-nas aerugi-nosa (n = 23)	Średnia masa ciała (SD) [kg]
<i>FitzMaurice 2022</i>	24	11 (45,8%)*	27 (SD: 6)	2,2 (SD: 0,82)	60,6 (SD: 18,1)	76,8 (SD: 15,7)	67,2 (SD: 14,1)	22,8 (SD: 3,24)	14 (58%)###	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	23 (96%)	64 (SD: 11)
<i>Gabil-lard-Le-fort 2022</i>	23	16 (70%)	29,1 (SD: 6,6)	bd.	43,1 (SD: 16,6)	bd.	bd.	22,2 (SD: 2,3)	16 (70%)&	bd.	15 (65,2%)&&&	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	64,1 (SD: 10,8)
<i>Keyte 2022^s</i>	18	8 (44,4%)*	36,1 (SD: 7,2)*	bd.	36,5 (SD: 17,9)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	9 (50%)*	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
<i>Kim 2022</i>	20	13 (65%)	30 (SD: 10)	bd.	63 (SD: 29)	bd.	bd.	21,8 (SD: 3,6)	11 (55%)	bd.	13 (65%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	20 (100%)	bd.	bd.
<i>Korten 2022</i>	16	6 (37,5%)	mediana: 13,8 (IQR: 13,0; 15,4)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	9 (56%)	bd.	5 (31%)@@@	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	16 (100%)	bd.	bd.
<i>Martin 2021</i>	101	bd.	mediana: 35 (IQR: 28; 41)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	39 (38,6%)‡‡	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	50 (49,5%)	bd.	bd.	bd.
<i>Martin 2022</i>	65	36 (55%)*	mediana: 32 (IQR: 25; 39)	bd.	me-diana: 25 (IQR: 21; 30)	bd.	bd.	mediana: 18,7 (IQR: 17,3; 21,2)	29 (44,6%)###	bd.	29 (44,6%)*&&&	bd.	bd.	bd.	bd.	27 (41,5%)	61 (93,8%)	44 (67,7%)	me-diana: 51 (IQR: 46; 62)
<i>Miller 2022</i>	389	197 (50,6%)*	mediana: 26, średnia: 27	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek	Średnia początkowa wartość FEV1 [litry]	Średnia początkowa wartość ppFEV1 [%]	Średnia początkowa wartość ppFVC [%]	Stosunek FEV1/FVC	Średnia początkowa wartość BMI [kg/m ²]	Liczba homozygot F/F (%)	Średnia liczba zaostrzeń/poprzedni rok	Wcześniej-sze stosowanie modulatorów CFTR (%)	Wcześniejsza operacja zatok (%)	Średnia liczba operacji zatok	Przeszczerpienie płuc w historii (%)	Choroba wątroby związana z CF (%)	Cukrzyca związana z CF (%)	Niewydolność trzustki (%)	Przewłoka Pseudomonas aeruginosa (n = 23)	Średnia masa ciała (SD) [kg]
			(zakres: 12-77)																
<i>O'Connor 2021</i>	10	0 (0%)	mediana: 32 (zakres: 22-37)	bd.	58,5 (zakres: 27-98) [@]	bd.	bd.	mediana: 21 (zakres: 16,9; 29,47)	8 (80%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
<i>O'Shea 2020</i>	14	5 (36%)	34,4 (zakres: 19-46)	bd.	27,3 (zakres: 15-38)	bd.	bd.	20,7 (zakres: 15,8-26,1)	8 (57%) [*]	bd.	8 (57%)	bd.	bd.	bd.	6 (43%)	9 (64%)	bd.	bd.	bd.
<i>Pallenberg 2021</i>	24	11 (45,8%) [*]	20,5 (SD: 10,1) [*]	bd.	87,6 (SD: 18,6) [*]	bd.	bd.	19,6 (SD: 3,3) [*]	10 (41,7%) [*]	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
<i>Petersen 2021</i>	134	73 (54%)	33,6 (SD: 10,6)	bd.	57,9 (SD: 24,1)	bd.	bd.	23,6 (SD: 5,2)	78 (58%)	bd.	81 (60%)	bd.	bd.	bd.	11 (8%)	46 (34%)	123 (92%)	bd.	65,3 (SD: 18,5)
<i>PROMISE</i>	487	241 (49,5%) [*]	bd.	bd.	80,5 (SD: 22,7)	bd.	bd.	23,1 (SD: 4,0)	236 (48,5%) ^{^^^}	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
<i>Scully 2021</i>	34	15 (44%) [*]	30,6 (SE: 1,5)	bd.	75 (SE: 4)	88 (SE: 3,5)	bd.	23,8 (SE: 0,6)	15 (44%)	bd.	15 (44%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	34 (100%)	bd.	bd.
<i>Sosinski 2021</i>	24	12 (50%) [*]	32,50	bd.	50,21 (SD: 17,8)	71,83 (SD: 20,0)	bd.	22,14 (SD: 3,44)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek	Średnia początkowa wartość FEV1 [litry]	Średnia początkowa wartość ppFEV1 [%]	Średnia początkowa wartość ppFVC [%]	Stosunek FEV1/FVC	Średnia początkowa wartość BMI [kg/m ²]	Liczba homozygot F/F (%)	Średnia liczba zaostrzeń/poprzedni rok	Wcześniej-sze stosowanie modulatorów CFTR (%)	Wcześniejsza operacja zatok (%)	Średnia liczba operacji zatok	Prze-szczenie płuc w historii (%)	Choro-ba wątroby związana z CF (%)	Cukrzyca związana z CF (%)	Niewy-dolność trzustki (%)	Prze-wlekła Pseu-domonas aerugi-nosa (n = 23)	Śred-nia masa ciała (SD) [kg]
Stapleton 2022	28***	18 (64%)	mediana: 28,9 (zakres: 12-60)	bd.	medi-ana: 70,5 (IQR: 58; 103)	bd.	bd.	mediana: 23,2 (IQR: 20,0; 27,4)	19 (67,9%)	bd.	16 (57,1%)	21 (75,0%)	bd.	bd.	bd.	9 (32%)	25 (89,3%)	bd.	bd.
Style-mans 2022	14	bd.	mediana: 36	mediana: 1,33 (IQR: 0,71; 1,74)	medi-ana: 34 (IQR: 22; 44)	medi-ana: 60 (IQR: 43; 75)	mediana: 0,45 (IQR: 0,39; 0,61)	bd.	9 (64%)*	mediana: 0,33 (IQR: 0,17; 0,50)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	7 (50%)	14 (100%)	bd.	bd.
Taylor-Cousar 2021	46	0 (0%)	mediana: 28 (zakres: 21-41)	mediana: 2,4 (zakres: 0,7-3,9)	me-diana: 75,0 (zakres: 29-122)	bd.	bd.	mediana: 21,6 (zakres: 16-31,6)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	14 (30,4%)**	bd.	bd.	bd.
Welsner 2022	29	14 (48,3%)*	32 (SD: 8, zakres: 20-49)	1,9 (SD: 0,8)	51,0 (SD: 15,1)	67,2 (SD: 18,4)	bd.	21,5 (SD: 2,9)	21 (72%)	bd.	19 (66%)&&&&	bd.	bd.	bd.	bd.	7 (24%)	29 (100%)	15 (52%)	bd.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek	Średnia początkowa wartość FEV1 [litry]	Średnia początkowa wartość ppFEV1 [%]	Średnia początkowa wartość ppFVC [%]	Stosunek FEV1/FVC	Średnia początkowa wartość BMI [kg/m ²]	Liczba homozygot F/F (%)	Średnia liczba zastrzeżeń/poprzedni rok	Wcześniej-sze stosowanie modulatorów CFTR (%)	Wcześniejsza operacja zatok (%)	Średnia liczba operacji zatok	Prze-szczenie płuc w historii (%)	Cho-roba wątroby związana z CF (%)	Cukrzyca związana z CF (%)	Niewy-dolność trzustki (%)	Prze-wlekła Pseu-domonas aeruginosa (n = 23)	Śred-nia masa ciała (SD) [kg]
Westhöl-ter 2022	25	17 (68%)*	35,56 (SD: 12,75)	bd.	30,80 (SD: 6,87)	bd.	bd.	19,41 (SD: 2,44)	4 (16%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	16 (64%)	bd.
Wu-cherpfen-nig 2022	19	12 (63,2%*)	31,0 (SD: 8,6)	bd.	72,8 (SD: 13,7)	bd.	bd.	20,5 (SD: 3,0)	15 (79%)+	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	15 (79%)	bd.	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** przed ciążą;

*** przedstawiono dane dla 28 pacjentów, którzy uczestniczyli w 2 zaplanowanych wizytach próby;

**** oznacza opiekę nad chorym, który wcześniej stosował modulatory CFTR;

§ przedstawiono dane tylko dla pacjentów stosujących ELX/TEZ/IVA+IVA;

@ 9 pacjentów stosowało TEZ/IVA, a 1 LUM/IVA;

@@ w badaniu podano także drugą wartość mediana: 61 (zakres: 27-98);

@@@ 6% pacjentów stosowała LUM/IVA, a 25% TEZ/IVA;

& pozostali chorzy byli heterozygotami F/MF;

&& u pozostałych pacjentów występował F/inne;

&&& w momencie włączenia; 40% pacjentów stosowała LUM/IVA, 1,5% TEZ/IVA, a 2% IVA w badaniu *Martin 2022*, a w próbie *Gabillard-Lefort 2022* 0 pacjentów IVA, 13 chorych TEZ/IVA, a 2 pacjentów LUM/IVA;

&&&& TEZ/IVA u 59% chorych, a LUM/IVA u 7% pacjentów;

^ poza heterozygotami F/MF (45,4%) w badaniu uwzględniono także 2 pacjentów F/RF i 1 chorego F/G;

^^ w przypadku pacjentów leczonych doustnymi antybiotykami wartość ta wyniosła 1,90 (SD: 1,61), a dla chorych otrzymujących dożylnie antybiotyki 1,86 (SD: 1,31);

^^^ poza heterozygotami F/MF (40,0%) w badaniu uwzględniono także pacjentów F/G551D (7,2%) i F/inne (4,3%);

wartość < 30% miało 54,5% chorych, a ≥30% i < 40% 45,5% pacjentów;

poza heterozygotami F/MF (38%) w badaniu uwzględniono także 1 pacjenta F/none (4%);

poza homozygotami uwzględniono także genotyp F/inne: 36 (55,4%);

‡ wszyscy chorzy F/F i 9/29 F/MF otrzymywali TEZ/IVA w momencie włączenia do badania;

‡‡ pozostałe mutacje określono jako F/inne (60,4%) i nieraportowane (1%);

‡‡‡ pozostałe mutacje określono jako F/inne (21%).

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

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

W opisywanych badaniach chorzy biorący w nich udział otrzymywali terapię trójlekową ELX/TEZ/IVA+IVA. W większości analizowanych prób nie podano szczegółowych informacji o stosowanym preparacie ani dawkowaniu. Jednak badania prowadzone były po dopuszczeniu do stosowania produktu Kaftrio®, dlatego założyć można, że dawkowanie było zgodne z zalecanym.

Przeważnie nie przedstawiano również informacji na temat dodatkowo stosowanego leczenia. Dane takie odnaleziono tylko w próbach *Birmingham 2021*, *Beswick 2022*, *Burgel 2021*, *Martin 2021* i *PROMISE*. Do najczęściej stosowanych terapii dodatkowych należały dornaza alfa, azytromycyna, wziewne antybiotyki oraz leki rozszerzające oskrzela.

Dane dotyczące interwencji w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej podsumowuje poniższa tabela.

Tabela 210. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat.

Badanie	Oceniana interwencja
<i>Birmingham 2021</i>	ELX/TEZ/IVA+IVA Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania leków. W sposób retrospektywny porównywano wyniki uzyskane przed rozpoczęciem leczenia do wyników po leczeniu. Okres leczenia wyniósł średnio 39,1 (SD: 24,8) dnia. <u>Leczenie współtowarzyszące</u> : sól hipertoniczna (74%), dornaza alfa (96%), antybiotyki wziewne (80%), leki rozszerzające oskrzela (100%) i sterydy wziewne (68%).
<i>Bacon 2022</i>	ELX/TEZ/IVA+IVA Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania leków. W sposób retrospektywny porównywano wyniki uzyskane przed rozpoczęciem leczenia do wyników po leczeniu.
<i>Beswick 2022</i>	ELX/TEZ/IVA+IVA Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania leków. Oceniano wyniki uzyskiwane przez pacjentów po 6 miesiącach terapii w porównaniu do wyników początkowych (przed rozpoczęciem leczenia). Średni <i>compliance</i> wyniósł 93,7% (SD: 12,4%). <u>Leczenie współtowarzyszące</u> : pacjenci najczęściej wyjściowo stosowali wziewne leki rozszerzające oskrzela (96%), dornazę alfa (84%) i wziewne antybiotyki (72%).
<i>Burgel 2021</i>	ELX (200 mg raz dziennie)/TEZ (100 mg raz dziennie)/IVA(150 mg co 12h)+IVA Powyższe dawkowanie stosowano u 230 chorych – w przypadku 15 konieczna była redukcja dawek z powodu: interakcji między lekami (n = 10), występującej wcześniej choroby wątroby (n = 3) i z innych przyczyn (n = 2).

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Oceniana interwencja
	<p><u>Leczenie wspóółtowarzyszące</u>: pacjenci najczęściej wyjściowo stosowali wziewne antybiotyki (75,6%), azytromycynę (69,8%) i dornazę alfa (53,9%). Ponadto 44,1% pacjentów wymagała długookresowej terapii tlenowej, 28,6% nieinwazyjnej wentylacji, a 17,6% żywienia dojelitowego.</p>
<i>DiMango 2021</i>	<p>ELX/TEZ/IVA+IVA</p> <p>Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania leków.</p> <p>Oceniano wyniki uzyskiwane przez pacjentów po 3 miesiącach terapii w porównaniu do wyników początkowych (przed rozpoczęciem leczenia).</p>
<i>Djavid 2021</i>	<p>ELX/TEZ/IVA+IVA</p> <p>Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania leków.</p> <p>Oceniano wyniki uzyskiwane przez pacjentów po 12-15 miesiącach terapii w porównaniu do wyników początkowych (przed rozpoczęciem leczenia).</p>
<i>Douglas 2020</i>	<p>ELX/TEZ/IVA+IVA</p> <p>Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania leków.</p> <p>W sposób retrospektywny porównywano wyniki uzyskane przed rozpoczęciem leczenia do wyników po leczeniu.</p>
<i>FitzMaurice 2022</i>	<p>ELX/TEZ/IVA+IVA</p> <p>Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania leków.</p> <p>W sposób retrospektywny porównywano wyniki uzyskane przed rozpoczęciem leczenia do wyników po leczeniu.</p>
<i>Gabillard-Lefort 2022</i>	<p>ELX/TEZ/IVA+IVA</p> <p>Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania leków.</p> <p>Oceniano wyniki uzyskiwane przez pacjentów po 3 miesiącach terapii w porównaniu do wyników początkowych (przed rozpoczęciem leczenia).</p>
<i>Keyte 2022</i>	<p>ELX/TEZ/IVA+IVA</p> <p>Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania leków.</p> <p>Porównywano wyniki uzyskane przed rozpoczęciem leczenia do wyników po leczeniu.</p>
<i>Kim 2022</i>	<p>ELX/TEZ/IVA+IVA</p> <p>Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania leków.</p> <p>Porównywano wyniki uzyskane przed rozpoczęciem leczenia do wyników po leczeniu.</p>
<i>Korten 2022</i>	<p>ELX/TEZ/IVA+IVA</p> <p>Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania leków.</p> <p>Porównywano wyniki uzyskane przed rozpoczęciem leczenia do wyników po leczeniu.</p>
<i>Martin 2021</i>	<p>ELX/TEZ/IVA+IVA</p> <p>Nie przedstawiono szczegółów dotyczących dawkowania leków, ale podano, że 8,9% chorych otrzymywało go mniej niż 1 miesiąc, 15,8% w okresie 1-3 miesięcy, 66,3% w okresie 3-6 miesięcy, a 8,9% ponad pół roku.</p>
<i>Martin 2022</i>	<p>ELX/TEZ/IVA+IVA</p> <p>Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania leków.</p>

Badanie	Oceniana interwencja
	<p>Oceniano wyniki uzyskiwane przez pacjentów po około 12 miesiącach terapii w porównaniu do wyników początkowych (przed rozpoczęciem leczenia).</p> <p><u>Leczenie wspóltowarzyszące</u>: pacjenci najczęściej wyjściowo stosowali azytromycynę (70,8%), wziewne antybiotyki (67,7%) i dornazę alfa (66,2%).</p>
Miller 2022	<p>ELX/TEZ/IVA+IVA</p> <p>Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania leków.</p> <p>Oceniano wyniki uzyskiwane przez pacjentów po 15 miesiącach terapii w porównaniu do wyników początkowych (przed rozpoczęciem leczenia).</p>
O'Connor 2021	<p>ELX/TEZ/IVA+IVA</p> <p>Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania leków.</p> <p>W sposób retrospektywny porównywano wyniki uzyskane przed rozpoczęciem leczenia do wyników po leczeniu.</p>
O'Shea 2020	<p>ELX/TEZ/IVA+IVA</p> <p>Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania leków, ale zaznaczono, że u 1 chorego konieczna była redukcja dawki w związku z chorobą wątroby w stopniu B wg skali Child-Pugh.</p> <p>W sposób retrospektywny porównywano wyniki uzyskane przed rozpoczęciem leczenia do wyników po leczeniu.</p>
Pallenberg 2021	<p>ELX/TEZ/IVA+IVA</p> <p>Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania leków.</p> <p>W sposób retrospektywny porównywano wyniki uzyskane przed rozpoczęciem leczenia do wyników po leczeniu.</p>
Petersen 2021	<p>ELX/TEZ/IVA+IVA</p> <p>Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania leków.</p> <p>W sposób retrospektywny porównywano wyniki uzyskane przed rozpoczęciem leczenia do wyników po leczeniu. Średni okres między wizytą początkową, a rozpoczęciem terapii wyniósł 26 (SD: 39) dni.</p>
PROMISE	<p>ELX/TEZ/IVA+IVA</p> <p>Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania leków.</p> <p>Oceniano wyniki uzyskiwane przez pacjentów po 6 miesiącach terapii w porównaniu do wyników początkowych (przed rozpoczęciem leczenia).</p> <p><u>Leczenie wspóltowarzyszące</u>: pacjenci najczęściej wyjściowo stosowali dornazę alfa (87,2%) i sól hipertoniczną (75,7%).</p>
Scully 2021	<p>ELX/TEZ/IVA+IVA</p> <p>Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania leków.</p> <p>Oceniano wyniki uzyskiwane przez pacjentów po medianie okresu obserwacji wynoszącej 7,1 mies. w porównaniu do wyników początkowych (przed rozpoczęciem leczenia).</p>
Sosinski 2021	<p>ELX/TEZ/IVA+IVA</p> <p>Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania leków.</p> <p>Oceniano wyniki uzyskiwane przez pacjentów po 201,79 (SD: 197,97) dnia terapii w porównaniu do wyników początkowych (przed rozpoczęciem leczenia).</p>
Stapleton 2022	<p>ELX/TEZ/IVA+IVA</p>

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Oceniana interwencja
	Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania leków. Mediana dni między pierwszą wizytą, a rozpoczęciem terapii wyniosła 3 (IQR: 1-11).
<i>Stylemans 2022</i>	<p>ELX/TEZ/IVA+IVA</p> <p>Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania leków.</p> <p>Oceniano wyniki uzyskiwane przez pacjentów po 3 miesiącach terapii w porównaniu do wyników początkowych (przed rozpoczęciem leczenia).</p>
<i>Taylor-Cousar 2021</i>	<p>ELX/TEZ/IVA+IVA</p> <p>Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania leków.</p> <p>41 kobiet otrzymywało ELX/TEZ/IVA+IVA w momencie rozpoznania ciąży, przy czym 6 zdecydowało się przerwać terapię, by uniknąć dalszej ekspozycji płodu. 4 kobiety rozpoczęły terapię w 2 lub 3 trymestrze. 23 kobiety celowo kontynuowały leczenie we wszystkich trymestrach.</p>
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
<i>Welsner 2022</i>	<p>ELX/TEZ/IVA+IVA</p> <p>Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania leków.</p> <p>Oceniano wyniki uzyskiwane przez pacjentów po co najmniej 3 miesiącach terapii w porównaniu do wyników początkowych</p>
<i>Westhölter 2022</i>	<p>ELX/TEZ/IVA+IVA</p> <p>Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania leków.</p> <p>W sposób retrospektywny porównywano wyniki uzyskane przed rozpoczęciem leczenia do wyników po leczeniu.</p>
<i>Wucherpfennig 2022</i>	<p>ELX/TEZ/IVA+IVA</p> <p>Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania leków.</p> <p>Oceniano wyniki uzyskiwane przez pacjentów po co najmniej 1 miesiącu terapii w porównaniu do wyników początkowych.</p>

19.4 Skuteczność kliniczna

W ramach poniższej oceny skuteczności stosowania ELX/TEZ/IVA+IVA w analizowanych badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej, jeśli badacze zaprezentowali informacje dla różnych okresów obserwacji w jednej próbie, opisywano najdłuższy dostępny w danym badaniu. Gdy w publikacji (w treści, w tabelach lub liczbowo na wykresie) podano także dane z wcześniejszych punktów czasowych, w niniejszym rozdziale przedstawiono je tylko w celach poglądowych.

19.4.1 Jakość życia – CFQ-R

Ocenę jakości życia w badaniach *DiMango 2021*, *Djavid 2021* i *PROMISE* wykonywano przy użyciu kwestionariusza CFQ-R. 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 211. Ocena jakości życia na podstawie zmian wyniku kwestionariusza CFQ-R; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat; badania rzeczywistej praktyki klinicznej.

Badanie	Oceniana kategoria	Okres obserwacji w trakcie leczenia	Średnia wartość początkowa (95% CI)	Średnia wartość końcowa (95% CI)	Średnia zmiana	Ocena istotności
Populacja ogólna (N = 43)						
<i>DiMango 2021</i> N = 43	Domena oddechowa	3 mies.	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
	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		

Badanie	Oceniana kategoria	Okres obserwacji w trakcie leczenia	Średnia wartość początkowa (95% CI)	Średnia wartość końcowa (95% CI)	Średnia zmiana	Ocena istotności
	Masa ciała		70,0 (61,2; 78,8)	86,7 (82,0; 91,4)	16,7*	p < 0,05
	Funkcjonowanie układu pokarmowego		80 (75,4; 84,6)	81,1 (76,4; 85,8)	1,1*	NS
<i>Djavid 2021</i>						
N = 12 dla wartości początkowej i N = 5 dla wartości końcowej	Domena oddechowa	12 mies.^^	47,7 (SD: 17,3)	bd.	45,6 (SD: 15,9)	p = 0,003
		1 mies. (N = 380 dla wyniku po 6 miesiącach i 342 dla zmiany)		82,7 (SD: 15,0)	12,54 (95% CI: 10,32; 14,76)	IS
<i>PROMISE</i> N = 410	Domena oddechowa	3 mies. (N = 352 dla wyniku po 6 miesiącach i 319 dla zmiany)	70,3 (SD: 18,2)	87,5 (SD: 13,5)	16,95 (95% CI: 14,76; 19,13)	IS
		6 mies. (N = 302 dla wyniku po 6 miesiącach i 273 dla zmiany)		90,5 (SD: 11,3)	20,39 (95% CI: 18,28; 22,50)	IS
Pacjenci leczeni wcześniej modulatorami CFTR (N = 20)						
<i>DiMango 2021</i>						
N = 23	Domena oddechowa	3 mies.	60,6 (51,8; 69,4)	85,3 (80,2; 90,4)	24,7*	p = 0,00002^
		1 mies. (N = 28 dla wyniku po 6 miesiącach i 22 dla zmiany)		83,3 (SD: 17,8)	10,35 (95% CI: 0,52; 20,19)	IS
<i>PROMISE – IVA**</i> N = 23	Domena oddechowa	3 mies. (N = 27 dla wyniku po 6 miesiącach i 21 dla zmiany)	71,0 (SD: 18,9)	87,9 (SD: 15,2)	14,81 (95% CI: 5,75; 23,87)	IS
		6 mies. (N = 25 dla wyniku po 6 miesiącach i 18 dla zmiany)		91,8 (SD: 11,4)	18,52 (95% CI: 7,63; 29,40)	IS
<i>PROMISE – dwa leki**</i> N = 182	Domena oddechowa	1 mies. (N = 165 dla wyniku po 6 miesiącach i 150 dla zmiany)	71,4 (SD: 17,9)	83,3 (SD: 14,7)	12,55 (95% CI: 9,37; 15,74)	IS

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Oceniana kategoria	Okres obserwacji w trakcie leczenia	Średnia wartość początkowa (95% CI)	Średnia wartość końcowa (95% CI)	Średnia zmiana	Ocena istotności
		3 mies. (N = 159 dla wyniku po 6 miesiącach i 144 dla zmiany)		87,7 (SD: 13,7)	16,16 (95% CI: 12,69; 19,63)	IS
		6 mies. (N = 133 dla wyniku po 6 miesiącach i 118 dla zmiany)		90,7 (SD: 10,4)	18,22 (95% CI: 15,22; 21,22)	IS
Pacjenci nieotrzymujący wcześniej modulatorów CFTR (N = 20)						
<i>DiMango 2021</i> N = 20	Domena oddechowa	3 mies.	60,1 (52,7; 67,5)	81,6 (73,2; 90,0)	20,5*	p = 0,001[^]
		1 mies. (N = 187 dla wyniku po 6 miesiącach i 170 dla zmiany)		82,2 (SD: 14,8)	12,81 (95% CI: 9,53; 16,09)	IS
<i>PROMISE</i> N = 205	Domena oddechowa	3 mies. (N = 166 dla wyniku po 6 miesiącach i 154 dla zmiany)	69,1 (SD: 18,5)	87,2 (SD: 13,2)	17,97 (95% CI: 15,00; 20,95)	IS
		6 mies. (N = 144 dla wyniku po 6 miesiącach i 137 dla zmiany)		90,1 (SD: 12,2)	22,51 (95% CI: 19,47; 25,54)	IS
*	obliczono na podstawie dostępnych danych;					
**	jakikolwiek użycie w okresie 90 dni przed pomiarami wyjściowymi; dwa leki oznaczają LUM/IVA lub TEZ/IVA;					
[^]	próg MCID został przekroczony;					
^{^^}	zmiana ta była istotna także po miesiącu terapii (n = 6): 24,1 (SD: 13,0), p = 0,006;					
MCID	minimalna klinicznie istotna różnica (z ang. <i>minimal clinically important difference</i>).					

W badaniu *DiMango 2021* 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, jak i statystycznie. Podobnie, znamienne poprawy dla domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R stwierdzono po 6 i 12 miesiącach odpowiednio w próbach *PROMISE* i *Djavid 2021* – zgodnie z podanymi przed tabelą kryteriami, były to również zmiany istotne klinicznie.

W badaniu *DiMango 2021* po 3 miesiącach leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA w podgrupie chorych leczonych wcześniej modulatorami CFTR, jak i chorych nie otrzymujących wcześniej modulatorów CFTR uzyskano

istotną statystycznie poprawę wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R. Zmiany były również istotne klinicznie. Takie same wnioski dotyczą też tych podgrup w próbie *PROMISE*.

19.4.2 Inne PROs – objawy zatokowo-nosowe (SNOT-22)

Ocena objawów zatokowo-nosowych za pomocą SNOT-22 odnaleziono w próbach *Beswick 2022*, *DiMango 2021* i *Douglas 2020*. W przypadku kwestionariusza SNOT-22 zmniejszenie wyniku oznacza poprawę stanu pacjentów, za zmianę istotną klinicznie (MCID) przyjmuje się zmianę o przynajmniej 8,9 punktów (MCID = 8,9; *Beswick 2022*, *Stapleton 2022*). Pozyskane dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 212. Ocena objawów zatokowo-nosowych na podstawie zmian wyniku kwestionariusza SNOT-22; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat; badania rzeczywistej praktyki klinicznej.

Badanie	Oceniana kategoria	Okres obserwacji w trakcie leczenia	Średnia wartość początkowa (95% CI)	Średnia wartość końcowa (95% CI)	Średnia zmiana (95% CI)	Ocena istotności
Populacja ogólna						
<i>Beswick 2022*</i> (N = 25)	Kwestionariusz SNOT-22, Wynik całkowity	śr. 6,6 (SD: 0,8) mies.	33,1 (SD: 14,5)	17,8 (SD: 11,5)	-15,3 (SD: 11,3)	p < 0,001[^] , MCID = -8,9
	▪ objawy nosowe (<i>rhinologic</i>)		9,8 (SD: 3,9)	4,5 (SD: 3,2)	-5,1 (SD: 3,7)	p < 0,001[^] , MCID = -3,8
	▪ objawy pozanosowe (<i>extra-nasal rhinologic</i>)		6,2 (SD: 2,9)	2,4 (SD: 1,9)	-3,6 (SD: 2,8)	p < 0,001[^] , MCID = -2,4
	▪ objawy ze strony ucha/twarzy		4,2 (SD: 3,3)	2,9 (SD: 2,7)	-1,4 (SD: 3,1)	p = 0,04 , MCID = -3,2
	▪ zaburzenia psychiczne		9,9 (SD: 6,5)	5,9 (SD: 5,2)	-4,2 (SD: 5)	p < 0,001[^] , MCID = -3,9
	▪ zaburzenia snu		9,5 (SD: 5,8)	5,5 (SD: 4,6)	-3,9 (SD: 4,9)	p < 0,001[^] , MCID = -2,9
<i>DiMango 2021</i> (N = 43)	Kwestionariusz SNOT-22, Wynik całkowity	3 mies.	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

Badanie	Oceniana kategoria	Okres obserwacji w trakcie leczenia	Średnia wartość początkowa (95% CI)	Średnia wartość końcowa (95% CI)	Średnia zmiana (95% CI)	Ocena istotności
Douglas 2020 (N = 25)	Kwestionariusz SNOT-22, Wynik całkowity	śr. 4,7 mies.	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
Stapleton 2022 N = 28	Kwestionariusz SNOT-22, Wynik całkowity	6 mies.	mediana: 18 (IQR: 12-38,5)	bd.	> 8,9	p < 0,0001
	▪ objawy nosowe (<i>rhinologic</i>)		bd.	bd.	bd.	p < 0,0001
Pacjenci leczeni wcześniej modulatorami CFTR						
DiMango 2021 (N = 23)	Kwestionariusz SNOT-22, Wynik całkowity	3 mies.	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[^]
	▪ 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[^]
Douglas 2020 (N = 10)	Kwestionariusz SNOT-22, Wynik całkowity	śr. 4,7 mies.	bd.	bd.	-8,50 (-17,39; 0,39)	p = 0,06
Pacjenci nieotrzymujący wcześniej modulatorów CFTR						
DiMango 2021 (N = 20)	Kwestionariusz SNOT-22, Wynik całkowity	3 mies.	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
	▪ objawy pozanosowe (<i>extra-nasal rhinologic</i>)		6,6 (5,7; 7,5)	4,0 (2,9; 5,0)	-2,7	p = 0,00007

**Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakافتور/tezakافتور/iwakافتور
+ iwakافتور)**

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Oceniana kategoria	Okres obserwacji w trakcie leczenia	Średnia wartość początkowa (95% CI)	Średnia wartość końcowa (95% CI)	Średnia zmiana (95% CI)	Ocena istotności
	▪ 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	śr. 4,7 mies.	bd.	bd.	-11,30 (-21,45;-1,15)	p = 0,03[^]

* nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie tego punktu końcowego między pacjentami, którzy stosowali wcześniej modulatory CFTR, a chorymi bez takiego leczenia (p = 0,98);

[^] próg MCID został przekroczony;

MCID minimalna klinicznie istotna różnica (z ang. *minimal clinically important difference*).

W badaniu *DiMango 2021* 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 2021* 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 nieotrzymujących wcześniej modulatorów CFTR (w badaniu *DiMango 2021*) istotną statystycznie poprawę wyniku kwestionariusza SNOT-22 uzyskano dla wyniku całkowitego oraz domen oceniających objawy nosowe, pozanosowe oraz objawy ze strony ucha/twarzy.

W próbie *DiMango 2021* podano, że chorzy stosujący wcześniej modulatory CFTR uzyskiwali istotnie wyższe początkowe wyniki kwestionariusza SNOT-22 w porównaniu do pacjentów niestosujących takich leków. 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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

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 ($p = 0,01$).

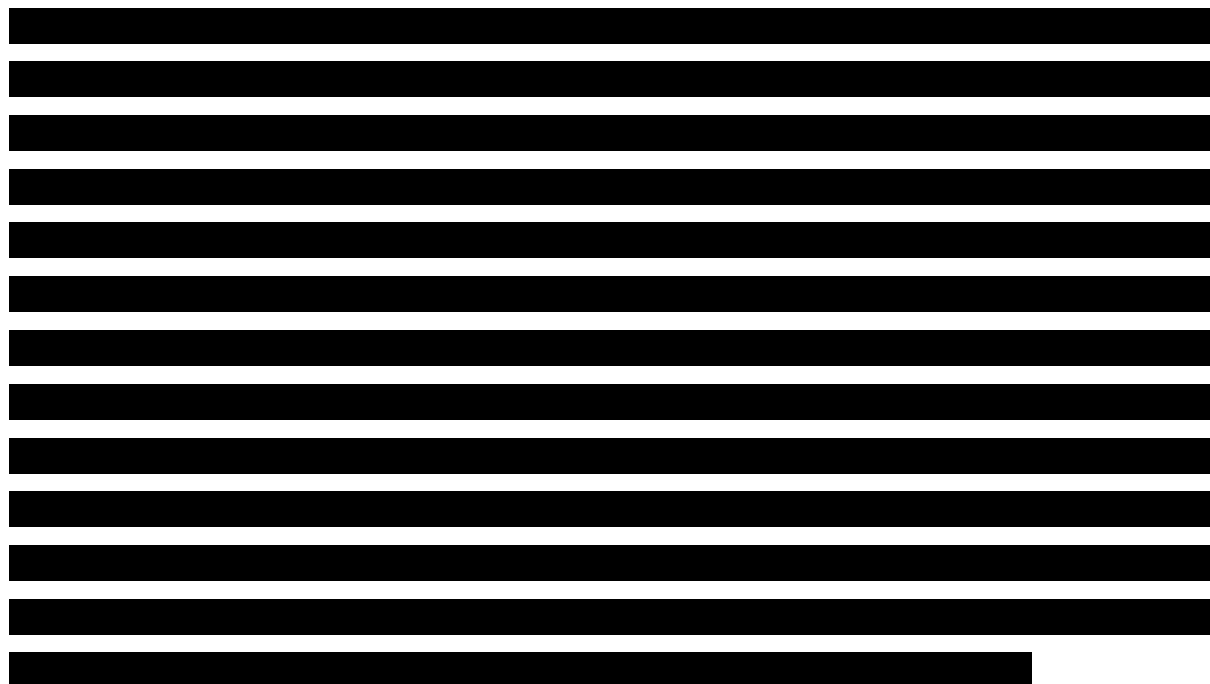
Podobnie było w próbach *Beswick 2022* i *Stapleton 2022*, gdzie po nieco ponad pół roku obserwacji całkowity wynik kwestionariusza SNOT-22 poprawił się istotnie o odpowiednio 15,3 punkty i co najmniej o 8,9 punktu – były to też zmiany istotne klinicznie. W badaniu *Beswick 2022* w pozostałych domenach zmiany także były znamienne statystycznie, natomiast zmiany istotne klinicznie odnotowano w domenach oceniających objawy nosowe, objawy pozanosowe, zaburzenia psychiczne oraz zaburzenia snu.

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 nieleczonych 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); $p = 0,09$.

19.4.3 Odczucia pacjenta związane ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA

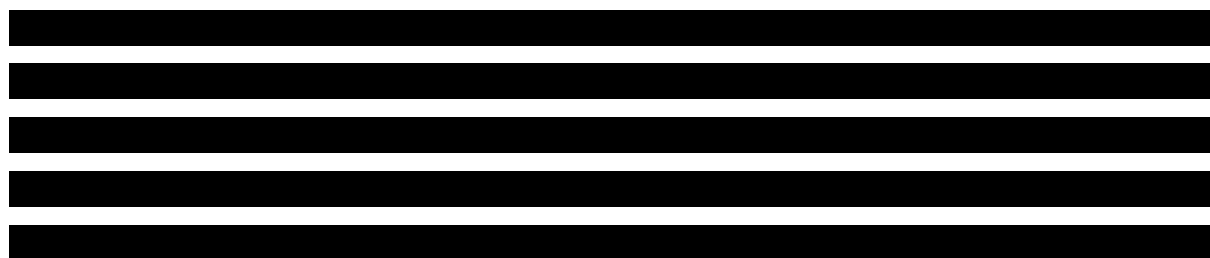
W badaniu *Martin 2021* zaprezentowano wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród 101 chorych na mukowiscydozę leczonych ELX/TEZ/IVA+IVA we Francji. Respondenci wskazali na szybki wpływ terapii na poprawę objawów ze strony układu oddechowego, jakość snu, ogólne samopoczucie, a także samoocenę fizyczną i zmniejszenie ogólnego obciążenia związanego z leczeniem. Przed zastosowaniem terapii pacjenci odczuwali duże obciążenie innymi terapiami, nasilenie objawów, a także depresję, spowodowaną lękiem przed śmiercią czy koniecznością wykonania przeszczepu. Zastosowanie

ELX/TEZ/IVA+IVA doprowadziło u nich do zwiększenia pewności siebie, autonomii oraz planowania długoterminowego. Mały odsetek pacjentów wyraził obawy związane ze zmianami widocznymi na ciele bądź uzależnieniem się od prowadzonej terapii. Podsumowując, po rozpoczęciu leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA pacjenci odnotowali szybkie i pozytywne efekty tak zdrowotne, jak i społeczne, która wpłynęły korzystnie na ich jakość życia oraz określanie nowych celów życiowych.



Dodatkowo w badaniu ankietowym *Keyte 2022* wykazano, że pomimo, iż większość respondentów przyznała, że cieszą się, że mogą stosować leczenie modulatorami CFTR (głównie ELX/TEZ/IVA+IVA), nadal dużym wyzwaniem jest ich samopoczucie psychiczne, a jako rozwiązanie sami pacjenci wskazali potrzebę proaktywnej psychoterapii.

19.4.4 Odczucia opiekunów chorych związane ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA



19.4.5 Wydolność płuc – odsetek należnej wartości FEV1 (ppFEV1) [p.p.], odsetek należnej wartości FVC (ppFVC) [p.p.] i bezwzględna wartość FEV1 [litry] i FVC [litry]

Dane na temat wydolności płuc w postaci wartości FEV1 i FVC, zarówno w ocenie wartości względnych, jak i bezwzględnych, odnaleziono w większości analizowanych prób. Informacje te zamieszczono w kolejnej tabeli.

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 213. Ocena bezwzględnej zmiany wartości FEV1 [litry] i ppFEV1 [p.p.]; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat; badania rzeczywistej praktyki klinicznej.

Badanie	Okres obserwacji w trakcie leczenia	Średnia wartość początkowa (95% CI) lub (SD)	Średnia wartość końcowa (95% CI) lub (SD)	Średnia zmiana	Istotność statystyczna
Populacja ogólna					
FEV1 [litry]					
<i>DiMango 2021</i> , N = 43	3 mies.	2,07 (1,05; 3,09)	2,61 (2,28; 2,94)	0,54*	p = 0,0000005
<i>Djavid 2021</i> (N = 22 dla wartości początkowych i N = 16 dla wartości końcowych)	12-15 mies.	1,00 (0,35)	bd.	0,27 (SD: 0,23)^	bd.
<i>FitzMaurice 2022</i> N = 24	śr. 6,21* mies.	2,2 (0,82)	2,6 (0,91)	0,4*	p < 0,001
<i>Stylemans 2022</i> N = 14	0,46* mies.	mediana: 1,33 (IQR: 0,71; 1,74)	mediana 1,55 (IQR: 0,97; 2,25)	mediana: 0,22*	bd.
	0,92* mies.		mediana 1,60 (IQR: 1,09; 2,38)	mediana: 0,27*	p < 0,001

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Okres obserwacji w trakcie leczenia	Średnia wartość początkowa (95% CI) lub (SD)	Średnia wartość końcowa (95% CI) lub (SD)	Średnia zmiana	Istotność statystyczna
<i>Welsner 2022</i> N = 29	śr. 6,37* mies.	1,9 (0,8)	2,5 (0,9)	0,6*	p < 0,001
FEV1 [z-score]					
<i>Korten 2022</i> N = 16	med. 0,85* mies.	mediana: -0,71 (IQR: -2,39; -0,32)	mediana: -0,39 (IQR: -1,08; 0,4)	mediana: 0,32	p = 0,007
ppFEV1 [%]					
<i>Birmingham 2021</i> N = 50	śr. 1,28* mies.	31,6 (5,6)	bd.	7,9 (95% CI: 5,85; 10,2) [p.p.]	p < 0,0001
<i>Burgel 2021</i> N = 232	med. 2,76* mies.	mediana: 29 (IQR: 24; 34)^	bd.	15,1 (95% CI: 13,8; 16,4) [p.p.]	p < 0,0001
<i>DiMango 2021,</i> N = 43	3 mies.	65	76	11* [p.p.]	p = 0,0000005
<i>Djavid 2021</i> N = 22 dla wartości początkowych i N = 16 dla wartości końcowych	12-15 mies.	27,7 (7,3)	bd.	7,6 (SD: 5,3; zakres: 1-19) [p.p.]^^	p < 0,001
<i>FitzMaurice 2022</i> N = 24	śr. 6,21* mies.	60,6 (18,1)	73,2 (22,2)	12,6* [p.p.]	p < 0,001
<i>Gabillard-Lefort 2022</i> N = 23	3 mies.	43,1 (16,6)	58,4 (21,2)	15,3* [p.p.]	p < 0,001
<i>Keyte 2022</i> N = 18	śr. czas leczenia: 6,3 (SD: 4,3)* mies.	36,5 (17,9)*	52,7 (20,7)*	16,2* [p.p.]	bd.
<i>Kim 2022</i> N = 20	bd.	63 (29)	70 (29)	7* [p.p.]	bd.
<i>Martin 2022</i> N = 65 dla wartości początkowych i N = 48 dla wartości końcowych	12 mies.	mediana: 25 (IQR: 21; 29)	bd.	16,3 [p.p.]#	p < 0,001
<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>Pallenberg 2021</i> N = 24	bd.	87,6 (18,6)*	104,9 (18,3)*	17,3* [p.p.]	bd.
<i>Petersen 2021</i> N = 134	śr. 12,2 (SD: 2,5) mies.	57,9 (24,1)^	bd.	7,81 (95% CI: 6,39; 9,23)/rok [p.p.]	p < 0,0001
<i>PROMISE</i> N = 487	1 mies. (N = 412)		88,5 (22,6)	8,80 (95% CI: 8,01; 9,59) [p.p.]	IS
	3 mies. (N = 190)	80,5 (22,7)	87,6 (23,1)	10,31 (95% CI: 8,99; 11,63)	IS
	6 mies. (N = 356)		90,9 (21,5)	9,76 (95% CI: 8,76; 10,76) [p.p.]	IS

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakافتور/tezakافتور/iwakافتور + iwakافتور)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Okres obserwacji w trakcie leczenia	Średnia wartość początkowa (95% CI) lub (SD)	Średnia wartość końcowa (95% CI) lub (SD)	Średnia zmiana	Istotność statystyczna
<i>Scully 2021</i> N = 23	med. 7,1 (zakres: 3-11) mies.	79 (SE: 5)	91 (SE: 5)	15* [p.p.]	p < 0,0001
<i>Sosinski 2021</i> N = 24	śr. 6,63* mies.	50,21 (17,8)	65,86 (18,73)	15,65 (SD: 11,8) [p.p.]	p < 0,0001
<i>Stapleton 2022</i> N = 28	6-12 mies.	mediana: 70,5 (IQR: 58; 103)	mediana: 85,0	mediana: 14,5* [p.p.]	p = 0,0004
<i>Stylemans 2022</i> N = 14	0,46* mies.	mediana: 34 (IQR: 22; 44)	mediana: 40 (IQR: 31; 58)	mediana: 6* [p.p.]	bd.
	0,92* mies.		mediana: 43 (IQR: 35; 61)	mediana: 9* [p.p.]	p < 0,001
<i>Welsner 2022</i> N = 29	śr. 6,37* mies.	51,0 (15,1)	65,6 (14,6)	14,6* [p.p.]	p < 0,001
<i>Westhölter 2022</i> N = 25	0,92* mies.	30,80 (6,87)	40,28 (11,57)	9,48* [p.p.]	p < 0,001
<i>Wucherpennig 2022</i> N = 18	śr. 5 mies.	72,8 (13,7)	78,9 (14,5)	6,1* [p.p.]	p < 0,01
FVC [l]					
<i>FitzMaurice 2022</i> N = 24	śr. 6,21* mies.	3,4 (1,04)	3,7 (0,9)	0,3*	p < 0,001
<i>Stylemans 2022</i> N = 14	0,46* mies.	mediana: 2,82 (IQR: 1,61; 3,57)	mediana: 3,41 (IQR: 2,25; 3,80)	mediana: 0,59*	bd.
	0,92* mies.		mediana: 3,56 (IQR: 2,30; 4,18)	mediana: 0,74*	p < 0,001
<i>Welsner 2022</i> N = 29	śr. 6,37* mies.	3,1 (1,2)	3,7 (1,1)	0,6*	p < 0,001
ppFVC [%]					
<i>Birmingham 2021</i> n = 50	śr. 1,28* mies.	bd.	bd.	10,5 (95% CI: 7,76; 13,48) [p.p.]	p < 0,0001
<i>FitzMaurice 2022***</i> N = 24	śr. 6,21* mies.	76,8 (15,7)	87,7 (14,8)	10,9* [p.p.]	p < 0,001
<i>PROMISE</i> N = 487	1 mies. (N = 412)		96,9 (16,3)	5,95 (95% CI: 5,21; 6,69) [p.p.]	IS
	3 mies. (N = 190)	91,9 (18,2)	96,9 (17,1)	7,50 (95% CI: 6,34; 8,66) [p.p.]	IS
	6 mies. (N = 356)		98,8 (16,1)	6,93 (95% CI: 6,03; 7,83) [p.p.]	IS
<i>Scully 2021</i> N = 23	med. 7,1 (zakres: 3-11) mies.	92 (SE: 4)	99 (SE: 5)	7* [p.p.]	p = 0,0005
<i>Sosinski 2021</i> N = 24	śr. 6,63* mies.	71,83 (20,0)	81,95 (18,36)	10,12 (SD: 10,64) [p.p.]	p < 0,0001

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Okres obserwacji w trakcie leczenia	Średnia wartość początkowa (95% CI) lub (SD)	Średnia wartość końcowa (95% CI) lub (SD)	Średnia zmiana	Istotność statystyczna
Stylemans 2022 ^{^^^} N = 14	0,46* mies.	mediana: 60 (IQR: 43; 75)	mediana: 71 (IQR: 58; 88)	mediana: 11* [p.p.]	bd.
	0,92* mies.		mediana: 73 (IQR: 60; 88)	mediana: 13* [p.p.]	p < 0,001
Welsner 2022 N = 29	śr. 6,37* mies.	67,2 (18,4)	79,6 (14,1)	12,4* [p.p.]	p < 0,001
Pacjenci leczeni wcześniej modulatorami CFTR					
ppFEV1 [%]					
Burgel 2021 N = 57	med. 2,76* mies.	bd.	bd.	15,3 (95% CI: 13,8; 16,8) [p.p.]	p < 0,0001
PROMISE – IVA ^{**} N = 34	1 mies. (N = 32)	79,3 (20,8)	84,6 (24,1)	5,55 (95% CI: 3,24; 7,86) [p.p.]	IS
	3 mies. (N = 11)		74,7 (23,9)	3,94 (95% CI: 1,24; 6,65) [p.p.]	IS
	6 mies. (N = 24)		87,5 (21,9)	6,14 (95% CI: 3,34; 8,94) [p.p.]	IS
PROMISE – 2 leki ^{**} N = 215	1 mies. (N = 182)	81,1 (22,5)	89,1 (22,2)	7,96 (95% CI: 6,78; 9,13) [p.p.]	IS
	3 mies. (N = 85)		88,3 (23,2)	8,63 (95% CI: 6,85; 10,40) [p.p.]	IS
	6 mies. (N = 166)		91,3 (22,2)	9,21 (95% CI: 7,76; 10,66) [p.p.]	IS
ppFVC [%]					
PROMISE – IVA ^{**} N = 34	1 mies. (N = 32)	93,2 (19,0)	94,6 (18,3)	2,52 (95% CI: 0,50; 4,54) [p.p.]	IS
	3 mies. (N = 11)		91,0 (18,3)	3,48 (95% CI: 0,87; 6,09) [p.p.]	IS
	6 mies. (N = 24)		97,7 (91,2)	3,85 (95% CI: 1,27; 6,44) [p.p.]	IS
PROMISE – 2 leki ^{**} N = 215	1 mies. (N = 182)	91,4 (17,8)	96,9 (16,5)	5,48 (95% CI: 4,40; 6,56) [p.p.]	IS
	3 mies. (N = 85)		96,6 (17,4)	6,12 (95% CI: 4,51; 7,74) [p.p.]	IS
	6 mies. (N = 166)		98,5 (16,1)	6,71 (95% CI: 5,43; 7,99) [p.p.]	IS
Pacjenci nieotrzymujący wcześniej modulatorów CFTR					
ppFEV1 [%]					
Burgel 2021 N = 175	med. 2,76* mies.	bd.	bd.	14,6 (95% CI: 12,0; 17,1) [p.p.]	p < 0,0001

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Okres obserwacji w trakcie leczenia	Średnia wartość początkowa (95% CI) lub (SD)	Średnia wartość końcowa (95% CI) lub (SD)	Średnia zmiana	Istotność statystyczna
PROMISE N = 238	1 mies. (N = 198)		88,5 (22,7)	10,10 (95% CI: 8,93; 11,26) [p.p.]	IS
	3 mies. (N = 94)	80,2 (23,2)	88,4 (22,8)	12,57 (95% CI: 10,55; 14,59) [p.p.]	IS
	6 mies. (N = 166)		91,0 (20,8)	10,84 (95% CI: 9,32; 12,35) [p.p.]	IS
ppFVC [%]					
PROMISE N = 238	1 mies. (N = 198)		97,3 (15,8)	6,94 (95% CI: 5,82; 8,06) [p.p.]	IS
	3 mies. (N = 94)	92,1 (18,4)	97,9 (16,8)	9,22 (95% CI: 7,44; 10,99) [p.p.]	IS
	6 mies. (N = 166)		99,2 (15,7)	7,60 (95% CI: 6,20; 9,00) [p.p.] (N = 166)	IS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** jakiegokolwiek użycie w okresie 90 dni przed pomiarami wyjściowymi; dwa leki oznaczają LUM/IVA lub TEZ/IVA;

*** w badaniu podano także wartości dla FEV1/FVC [%]: 67,2 (14,1) vs 70,5 (14,3), p = 0,007;

zmiana ta wyniosła we wcześniejszych punktach czasowych próby [p.p.]: 13,4 po 1 miesiącu terapii, 14,2 po 3 miesiącach i 15,8 po pół roku leczenia (dla wszystkich p < 0,001);

^ na podstawie charakterystyk wyjściowych;

^^ zmiany te po miesiącu terapii wyniosły odpowiednio (n = 16): 0,20 (SD: 0,23) [I] i 5,5 (SD: 5,7; zakres: od -2 do 20) [p.p.], p < 0,001;

^^^ w badaniu podano także wartości dla FEV1/FVC [I] po 2 i 4 tyg., które wyniosły odpowiednio: 0,45 (IQR: 0,39; 0,61) vs 0,54 (IQR: 0,42; 0,63) vs 0,52 (IQR: 0,42; 0,66), p < 0,001 dla 4 tyg.

Średnia zmiana FEV1 wyrażona w litrach mieściła się w zakresie 0,27-0,54 i w większości analizowanych prób była znamienna statystycznie. Z kolei średnie zwiększenie ppFEV1 wynosiła w analizowanych badaniach od 6,1 do 17,3 p.p. i była istotna statystycznie w prawie wszystkich próbach, a ponadto w części z nich (*Burgel 2021, DiMango 2021, FitzMaurice 2022, Gabillard-Lefort 2022, Keyte 2022, Martin 2022, Pallenberg 2021, Scully 2021, Sosinski 2021 i Welsner 2022*) wartość ta wskazywała na bardzo wysoką skuteczność terapii ELX/TEZ/IVA+IVA. Podobnie było dla oceny FVC – średnie zmiany wyrażone w litrach mieściły się w zakresie 0,3-0,6, a w punktach procentowych w zakresie od 7 do 12,4 p.p. – we wszystkich próbach były one istotne statystycznie.

Autorzy badania *DiMango 2021* zaznaczyli ponadto, że największy efekt zaobserwowano u pacjentów leczonych wcześniej modulatorami CFTR. W badaniach *Burgel 2021* i *PROMISE* podano wyniki wskazujące, że zarówno średnia zmiana ppFEV1, jak i ppFVC była znamienna tak w przypadku pacjentów stosujących wcześniej modulatory CFTR, jak i w przypadku chorych bez takiej terapii.

Dodatkowo w próbie *Birmingham 2021* podano, że nie stwierdzono istotnych różnic w średniej zmianie czynności płuc między F/F, a F/MF, odpowiednio 7,1 (SD: 6,0) i 9,5 (SD: 10,0) dla ppFEV1, p = 0,29. U 64%

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

chorych odnotowano poprawę w czynności płuc w zakresie bezwzględnej wartości ppFEV1 o co najmniej 5%, a tylko u 1 pacjenta w okresie obserwacji obserwowano pogorszenie czynności płuc.

19.4.5.1 Wydolność płuc – pozostałe parametry spirometryczne

W próbach *FitzMaurice 2022*, *Korten 2022*, *Stylemans 2022* oraz *Welsner 2022* przedstawiono ocenę dodatkowych parametrów spirometrycznych. Wyniki podsumowano w kolejnej tabeli.

Tabela 214. Ocena pozostałych parametrów spirometrycznych; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (*Korten 2022*, *Stylemans 2022* i *Welsner 2022*).

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Mediana wartości początkowej (IQR)	Mediana wartości końcowej (IQR)	Mediana zmiany*	Istotność statystyczna
FitzMaurice 2022 (N = 24)					
FEV1/FVC [%]	śr. 6,21* mies.	67,2 (SD: 14,1)	70,5 (SD: 14,3)	średnia: 3,3	p = 0,007
Korten 2022 (N = 16)					
RV/TLC [%]	med. 0,85* mies.	27,76 (21,12; 37,04)	23,09 (19,5; 27,63)	-4,67	p = 0,006
MFEF [z-score]		-0,59 (-2,05; 0,15)	0,07 (-0,46; 0,9)	0,66	p = 0,001
FEV1/FVC [z-score]		-0,42 (-1,23; -0,02)	0,31 (-0,33; 0,78)	0,73	p = 0,0009
Stylemans 2022 (N = 14)					
ppDL _{CO} [%]	0,46* mies.	66 (50; 79)	65 (57; 95)	1 [p.p.]	bd.
DL _{CO} [mmol/min/kPa]		6,40 (3,76; 7,72)	6,49 (4,36; 7,77)	0,09	bd.
ppK _{CO} [%]		120 (106; 127)	112 (103; 120)	-8 [p.p.]	bd.
K _{CO} [mmol/min/kPa]		1,88 (1,59; 1,99)	1,70 (1,62; 1,90)	-0,18	bd.
ppRV [%]		189 (171; 214)	166 (155; 202)	-23 [p.p.]	bd.
RV [l]		3,12 (2,87; 4,13)	3,04 (2,41; 3,49)	-0,08	bd.
ppTLC [%]		95 (84; 101)	94 (90; 109)	-1 [p.p.]	bd.
TLC [l]		5,53 (4,70; 7,07)	5,64 (4,65; 7,16)	0,11	bd.
RV/TLV [%]		0,58 (0,52; 0,67)	0,50 (0,47; 0,57)	-0,08 [p.p.]	bd.
ppDL _{CO} [%]		66 (50; 79)	69 (62; 87)	3 [p.p.]	p = 0,007
DL _{CO} [mmol/min/kPa]	6,40 (3,76; 7,72)	6,68 (4,65; 8,45)	0,28	p = 0,004	
ppK _{CO} [%]	120 (106; 127)	115 (108; 118)	-5 [p.p.]	p = 0,007	
K _{CO} [mmol/min/kPa]	0,92* mies.	1,88 (1,59; 1,99)	1,75 (1,66; 1,83)	-0,13	p = 0,008
ppRV [%]	189 (171; 214)	175 (153; 199)	-14 [p.p.]	p < 0,001	
RV [l]	3,12 (2,87; 4,13)	2,99 (2,41; 3,33)	-0,13	p < 0,001	
ppTLC [%]	95 (84; 101)	98 (90; 110)	3 [p.p.]	p > 0,1	

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakافتور/tezakافتور/iwakافتور
+ iwakافتور)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Mediana wartości początkowej (IQR)	Mediana wartości końcowej (IQR)	Mediana zmiany*	Istotność statystyczna
TLC [l]		5,53 (4,70; 7,07)	5,77 (4,80; 7,84)	0,24	p > 0,1
RV/TLV [%]		0,58 (0,52; 0,67)	0,49 (0,45; 0,57)	-0,09 [p.p.]	p < 0,001
Welsner 2022 (N = 29)					
ppRV [%]	śr. 6,37* mies.	średnia: 180,2 (SD: 48,3)	średnia: 166,6 (SD: 41,5)	średnia: -13,6 [p.p.]	p = 0,004
RV [l]		średnia: 2,9 (SD: 0,9)	średnia: 2,7 (SD: 0,9)	średnia: -0,2	p = 0,009

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W większości analizowanych w próbie *Stylemans 2022* dodatkowych parametrach spirometrycznych stwierdzono istotną poprawę po blisko miesięcznej terapii ELX/TEZ/IVA+IVA. Znamiennej zmian nie zaobserwowano jedynie w ocenie całkowitej pojemności płuc. Z kolei w badaniu *Welsner 2022* odnotowano istotne zmiany w ocenie objętości zalegającej płuc po średnim okresie obserwacji wynoszącym 6,37 miesiąca. Podobnie wszystkie dodatkowe parametry (RV/TLC, MFEF, FEV1/FVC) uległy znamiennej poprawie po blisko miesiącu i ponad pół roku obserwacji oraz zastosowaniu ELX/TEZ/IVA+IVA odpowiednio w próbach *Korten 2022* i *FitzMaurice 2022*.

19.4.6 Zaostrzenia płucne

W badaniach *Djavid 2021*, *Sosinski 2021* i *Stylemans 2022* przedstawiono dane na temat zaostrzeń płuc (w pierwszej próbie przedstawiono informacje o zaostrzeniach, które wymagały zastosowania doustnych lub dożylnych antybiotyków).

W pierwszej próbie informacje te były dostępne dla 21 pacjentów, gdyż u 1 wykonano w 4 miesiącu trwania badania przeszczepienie płuc. W ciągu 12 miesięcy poprzedzających wdrożenie terapii stwierdzono 79 takich zaostrzeń, średnio 3,76 (SD: 1,16) na pacjenta. Po 12 miesiącach terapii ELX/TEZ/IVA+IVA wartość ta została zredukowana znamiennej (p < 0,001) o 2,38 (SD: 2,20) do 1,38 zaostrzeń (SD: 1,16) przypadających na pacjenta.

Z kolei w badaniu *Sosinski 2021* podano, że liczba zaostrzeń po okresie obserwacji wynoszącym średnio 6,63 miesiąca uległa redukcji z 2,63 na 2,45.

W próbie *Stylemans 2022* liczba zaostrzeń infekcyjnych spadła z 0,33 do 0,07/miesiąc w ciągu 3 miesięcznego okresu obserwacji.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Wyniki z powyższych badań podsumowuje kolejna tabela.

Tabela 215. Zaostrzenia płucne; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (Djavid 2021, Sosinski 2021 i Stylemans 2022).

Badanie	Okres obserwacji w trakcie leczenia	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD)	Średnia zmiana	Ocena istotności
Zaostrzenia płucne					
Djavid 2021 N = 21	12 mies.	3,76 (SD: 1,16)	1,38 (SD: 1,16)	-2,38 (SD: 2,20)	p < 0,001
Sosinski 2021 N = 24	śr. 6,63* mies.	2,63 (bd.)	2,45 (bd.)	-0,17	bd.
Stylemans 2022 N = 14	3 mies.	0,33/miesiąc	0,07/miesiąc	-0,26/miesiąc	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Dodatkowo w badaniu Scully 2021 zaznaczono, że nie stwierdzono żadnego przypadku zaostrzenia mukowiscydozy w ciągu 3 miesięcy poprzedzających wizytę końcową.

19.4.7 Infekcyjne zaostrzenia płucne wymagające hospitalizacji

Dane dotyczące oceny częstości infekcyjnych zaostrzeń płucnych wymagających hospitalizacji zaprezentowano w badaniu O'Shea 2020. Taki rodzaj Infekcyjnych zaostrzeń obliczano na podstawie rekordów medycznych z 12 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA, a 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 216. Ocena częstości infekcyjnych zaostrzeń wymagających hospitalizacji; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat; 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]					
O'Shea 2020, N = 14	śr. 4,9 mies.	0,28 (0,17)	0,04 (0,07)	-0,24*	p < 0,001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Częstość infekcyjnych zaostrzeń wymagających hospitalizacji uległa istotnemu zmniejszeniu z 0,28/miesiąc w okresie 12 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA do 0,04/miesiąc w czasie 4,9 miesięcy obserwacji w trakcie leczenia. Poprawa była istotna statystycznie, p < 0,001.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Dodatkowo w badaniu *Scully 2021* zaznaczono, że nie stwierdzono żadnego przypadku hospitalizacji w ciągu 3 miesięcy poprzedzających wizytę końcową. Z kolei w próbie *Miller 2022* podano, że liczba pacjentów z zakażeniami prątkami niegruźliczymi po 15-tygodniowym okresie stosowania ELX/TEZ/IVA+IVA spadła z 25 do 20, a z zakażeniem *Pseudomonas aeruginosa* z 43 do 32.

19.4.8 Niezaplanowane hospitalizacje

W próbie *Martin 2022* podano także, że w okresie 12 miesięcy poprzedzających terapię ELX/TEZ/IVA+IVA odsetek chorych wymagających niezaplanowanych hospitalizacji wyniósł 90,5% (57/63). Po rozpoczęciu tego leczenia uległ on znamiennej ($p < 0,0001$) redukcji do 31,8% (20/63). Średnia liczba dni takich hospitalizacji wyniosła 28,7 (SD: 20,4), a po rozpoczęciu leczenia 2,5 (SD: 5,0) – była to redukcja o 91%, która była znamienna statystycznie ($p < 0,0001$).

19.4.9 Wizyty medyczne i stosowanie antybiotyków związane z zakażeniami

W próbie *Miller 2022* podano, że po 15-tygodniowym okresie stosowania ELX/TEZ/IVA+IVA odnotowano średnio o 3,51 (95% CI: -4,55, -2,47) mniej wizyt lekarskich w różnych lokalizacjach, o 2,5 (95% CI: -3,31; -1,78) mniej dni z wizytą u lekarza, o 0,16 (95% CI: -0,22; -0,10) mniej przyjęć do szpitala, o 0,62 (95% CI: -0,93; -0,31) mniej dni z wizytą związaną z zakażeniem, o 0,62 (95% CI: -0,81; -0,43) mniej dni w z wizytami ambulatoryjnymi z przepisaniem antybiotyku, o 0,78 (95% CI: -1,03; -0,54) mniej przepisanych różnych antybiotyków, a także o 16,08 (95% CI: -22,5; -9,66) mniej dni, w których pacjenci dostawali antybiotyki. Dodatkowo w badaniu tym zestawiono dane chorych stosujących ELX/TEZ/IVA+IVA do pacjentów włączonych także do bazy *IBM MarketScan Research Databases for Commercial Claims and Medicare Supplemental*, którzy nie otrzymywali takiej terapii. W przypadku tych drugich nie odnotowano podobnego zmniejszenia zużycia zasobów medycznych i stosowania antybiotyków.

Szczegółowe informacje w tym zakresie podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 217. Wizyty medyczne i stosowanie antybiotyków związane z zakażeniami; ELX/TEZ/IVA+IVA (przed i po) oraz brak ELX/TEZ/IVA+IVA (przed włączeniem do bazy i po); populacja F/x w wieku ≥ 12 lat; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (Miller 2022).

Punkt końcowy	ELX/TEZ/IVA+IVA		Brak ELX/TEZ/IVA+IVA (kontrola)	
	Przed rozpoczęciem leczenia	Po rozpoczęciu leczenia	Przed włączeniem do bazy	Po włączeniu do bazy
Łączna liczba wizyt lekarskich w różnych lokalizacjach (średnia/mediana na pacjenta)	5617 (14,44/9)	4252 (10,93/7)	3897 (10,02/5)	3734 (9,60/4)
Łączna liczba dni z wizytą u lekarza (średnia/mediana na pacjenta)	4391 (11,29/7)	3417 (8,87/6)	3173 (8,16/4)	3054 (7,85/4)
Łączna liczba przyjęć do szpitala (średnia/mediana na pacjenta)	105 (0,27/0)	42 (0,11/0)	60 (0,15/0)	57 (0,15/0)
Łączna liczba wizyt związanych z zakażeniem (średnia/mediana na pacjenta)	903 (2,32/1)	663 (1,70/0)	566 (1,46/0)	645 (1,66/0)
Łączna liczba dni ze stosowaniem antybiotyków (średnia/mediana na pacjenta)	38143 (98,0/88)	31887 (82,0/70)	26809 (43,2/5)	15905 (40,9/2)
Łączna liczba różnych przepisanych antybiotyków (średnia/mediana na pacjenta)	1390 (3,57/3)	1086 (2,79/3)	615 (1,58/1)	591 (1,52/1)
Łączna liczba dni z wizytami ambulatoryjnymi z przepisaniem antybiotyków (średnia/mediana na pacjenta)	1217 (3,13/3)	977 (2,51/2)	555 (1,43/1)	530 (1,36/1)

19.4.10 Ocena zmian zatokowych w obrazie TK i endoskopii

Oceną zmian zatokowych w obrazie tomografii komputerowej przeprowadzono w próbach *Beswick 2022* i *Stapleton 2022*. W pierwszej z nich zaobserwowano istotnie korzystne zmiany po 6 miesiącach terapii ELX/TEZ/IVA+IVA zarówno pod względem zajęcia zatok, jak i całkowitej punktacji Lunda-Mackaya (w obu przypadkach $p < 0,001$). Z kolei w próbie *Stapleton 2022* wskazano, że mediana całkowitego wyniku Lunda-Mackaya uległa znamiennej redukcji z 16 do 12 ($p = 0,0001$).

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 218. Ocena zmian zatokowych w obrazie TK; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (*Beswick 2022* i *Stapleton 2022*).

Badanie	Wartość wyjściowa	Wartość końcowa	średnia zmiana	p
Zajęcie zatok (%)[^]				
<i>Beswick 2022</i> **	średnia: 63,7% (SD: 21,1)	średnia: 40,8% (SD: 15,1)	-22,9 (SD: 15,2) [p.p.]	p < 0,001
Całkowity wynik Lunda-Mackaya [pkt]				
<i>Beswick 2022</i> **	średnia: 11,6 (SD: 3,6)	średnia: 8,1 (SD: 2,2)	-3,6 (SD: 2,9)	p < 0,001
<i>Stapleton 2022</i>	mediana: 16 (IQR: 13,5-20,6)	mediana: 12 (IQR: 9,5-12,6)	mediana: -4*	p = 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** po 6 miesiącach;

[^] w próbie *Beswick 2022* nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie tego punktu końcowego między pacjentami, którzy stosowali wcześniej modulatory CFTR, a chorymi bez takiego leczenia (p = 0,09).

Dodatkowo w badaniu *Stapleton 2022* przeprowadzono analizę zmian zatokowych w ramach badania endoskopowego. Wykazano w nim znamiennej (p = 0,0002) redukcję całkowitego wyniku Lunda-Kennedy'ego z mediany 6,0 (IQR: 3; 8,5) do 2 (IQR: 1; 3,5).

19.4.11 Współczynnik BMI

Dane dotyczące zmian wartości wskaźnika BMI pozyskane z analizowanych badań zamieszczono w tabeli poniżej. Za klinicznie istotną zmianę wartości wskaźnika BMI przyjmuje się zmianę o 0,3 kg/m² (MCID = 0,3; *AWA Orkambi 2019*).

Tabela 219. Ocena zmian współczynnika BMI; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat; badania rzeczywistej praktyki klinicznej.

Badanie	Okres obserwacji w trakcie leczenia	Średnia wartość początkowa (95% CI) lub (SD)	Średnia wartość końcowa (95% CI) lub (SD)	Średnia zmiana	Ocena istotności
Populacja ogólna					
BMI [kg/m²]					
<i>DiMango 2021</i> , N = 43	3 mies.	21,8 (21,0; 22,6)	22,7 (21,8; 23,6)	0,9* [^]	p = 0,000002
<i>Djavid 2021</i> N = 21	12 mies.	20,5 (3,7)**	bd.	2,0 (SD: 1,4; zakres: od -0,1 do 5,7) ^{^^}	p < 0,001
<i>FitzMaurice 2022</i> N = 24	śr. 6,21* mies.	22,8 (3,24)	24,6 (3,86)	1,8*	p < 0,001
<i>Gabillard-Lefort 2022</i> N = 23	3 mies.	22,2 (2,3)	23,7 (2,3)	1,5*	p < 0,001

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Okres obserwacji w trakcie leczenia	Średnia wartość początkowa (95% CI) lub (SD)	Średnia wartość końcowa (95% CI) lub (SD)	Średnia zmiana	Ocena istotności
Kim 2022 N = 20	bd.	21,8 (3,6)	23,0 (3,3)	1,2*	bd.
Martin 2022 N = 65	12 mies.	mediana: 18,7 (IQR: 17,3; 21,2)	mediana: 21,4 (IQR: 20,6; 24,3)	2,6 (95% CI: 2,2; 3,0)	p < 0,0001
O'Shea 2020, N = 14	2,04 mies. (62 dni, SD: 35)	20,7 (3,6)	22,1 (3,4)	1,4*^	p < 0,0001
Pallenberg 2021 N = 24	bd.	19,6 (3,3)*	20,5 (3,1)*	0,9*	bd.
Petersen 2021# N = 134	śr. 12,2 (SD: 2,5) mies.	23,6 (22,7; 24,4)	25,2 (24,3; 26,2)	1,65 (1,37; 1,93)	p < 0,05
PROMISE## N = 326	1 mies. (N = 272)		23,7 (4,2)	0,42 (95% CI: 0,33; 0,50)	IS
	3 mies. (N = 136)	23,1 (4,0)	24,1 (3,8)	0,85 (95% CI: 0,68; 1,03)	IS
	6 mies. (N = 268)		24,5 (4,6)	1,24 (95% CI: 1,05; 1,44)	IS
Scully 2021 N = 23	med. 7,1 (zakres: 3-11) mies.	24,1 (SE: 0,7)	24,5 (SE: 0,7)	0,4*	p = 0,240
Sosinski 2021 N = 24	śr. 6,63* mies.	22,14 (3,44)	23,63 (3,31)	1,49 (SD: 1,53)	p < 0,0001
Stapleton 2022 N = 10	6-12 mies.	mediana: 23,2 (IQR: 20,0; 27,4)	mediana: 24,0 (bd.)	mediana: 0,8*	p = 0,0048
Westhölter 2022 N = 25	0,92* mies.	19,41 (2,44)	20,19 (2,82)	0,78*	p = 0,002
Welsner 2022 N = 29	śr. 6,37* mies.	21,5 (2,9)	22,6 (2,7)	1,1*	p < 0,001
Pacjenci leczeni wcześniej modulatorami CFTR					
BMI [kg/m²]					
PROMISE – IVA*** N = 24	1 mies. (N = 22)		23,8 (3,1)	0,39 (95% CI: 0,11; 0,68)	IS
	3 mies. (N = 10)	23,5 (2,7)	23,5 (2,7)	0,86 (95% CI: -0,05; 1,76)	NS
	6 mies. (N = 22)		24,6 (3,2)	1,28 (95% CI: 0,47; 2,09)	IS
PROMISE – 2 leki*** N = 145	1 mies. (N = 122)		24,0 (4,3)	0,37 (95% CI: 0,25; 0,49)	IS
	3 mies. (N = 61)	23,5 (4,3)	24,4 (3,9)	0,62 (95% CI: 0,34; 0,90)	IS
	6 mies. (N = 125)		24,8 (4,7)	1,17 (95% CI: 0,89; 1,44)	IS

**Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakافتور/tezakافتور/iwakافتور
+ iwakافتور)**

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Okres obserwacji w trakcie leczenia	Średnia wartość początkowa (95% CI) lub (SD)	Średnia wartość końcowa (95% CI) lub (SD)	Średnia zmiana	Ocena istotności
Pacjenci nieotrzymujący wcześniej modulatorów CFTR					
BMI [kg/m ²]					
PROMISE N = 157	1 mies. (N = 128)		23,4 (4,2)	0,47 (95% CI: 0,34; 0,59)	IS
	3 mies. (N = 65)	22,8 (3,9)	23,9 (3,8)	1,08 (95% CI: 0,85; 1,30)	IS
	6 mies. (N = 121)		24,2 (4,6)	1,31 (95% CI: 1,01; 1,61)	IS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** na podstawie charakterystyk wyjściowych;

*** jakiegokolwiek użycie w okresie 90 dni przed pomiarami wyjściowymi; dwa leki oznaczają LUM/IVA lub TEZ/IVA;

ponadto podano wartość BMI [kg/m²/rok], które wyniosły odpowiednio 0,16 (-0,12; 0,45) vs 1,64 (1,36; 1,92), 1,47 (1,08; 1,87), p < 0,0001;

z analizy wykluczono kobiety w ciąży;

^ zmiana istotna klinicznie;

^^ zmiana ta była istotna także po miesiącu terapii (n = 18): 0,7 (SD: 0,6; zakres: od -0,6 do 2,2), p < 0,001.

Na podstawie powyższych danych można wskazać, że średnie zwiększenie wartości BMI oscylowało w analizowanych badaniach w zakresie od 0,4 kg/m² do 2,6 kg/m² i w większości analizowanych prób były to zmiany znamienne statystycznie, a we wszystkich istotne klinicznie. W badaniu *PROMISE* istotnie klinicznie zwiększenie BMI obserwowano tak w przypadku pacjentów stosujących wcześniej modulatory CFTR, jak i w przypadku chorych bez takiej terapii.

19.4.11.1 Współczynnik BMI (z-score)

Dodatkowo w badaniu *PROMISE* przedstawiono dla populacji pediatrycznej zmiany współczynnika BMI wyrażonego jako z-score. Zestawiono je w kolejnej tabeli.

Tabela 220. Ocena zmian współczynnika BMI (z-score); ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥12 lat; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (*PROMISE*).

Badanie	Okres obserwacji w trakcie leczenia	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD)	Średnia zmiana	Ocena istotności
Populacja ogólna					
BMI [z-score]					
Korten 2022 N = 16	med. 0,85** mies.	mediana: -0,47 (IQR: -0,74; 0,33)	mediana: -0,25 (IQR: -0,83; 0,38)	mediana: 0,22**	p = 0,09
PROMISE N = 159	1 mies. (N = 140)		0,3 (0,8)	0,11 (95% CI: 0,07; 0,15)	IS
	3 mies. (N = 55)	0,2 (0,9)	0,3 (0,7)	0,24 (95% CI: 0,15; 0,33)	IS

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Okres obserwacji w trakcie leczenia	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD)	Średnia zmiana	Ocena istotności
	6 mies. (N = 139)		0,5 (0,8)	0,30 (95% CI: 0,22; 0,37)	IS
Pacjenci leczeni wcześniej modulatorami CFTR					
BMI [z-score]					
<i>PROMISE</i> – IVA* N = 10	1 mies. (N = 10)		0,5 (0,7)	0,05 (95% CI: -0,07; 0,18)	NS
	3 mies. (N = 2)	0,5 (0,7)	-0,5 (0,4)	0,14 (95% CI: -1,92; 2,19)	NS
	6 mies. (N = 10)		0,7 (0,9)	0,20 (95% CI: -0,06; 0,45)	NS
<i>PROMISE</i> – 2 leki* N = 69	1 mies. (N = 60)		0,3 (0,8)	0,12 (95% CI: 0,08; 0,16)	IS
	3 mies. (N = 25)	0,2 (0,8)	0,6 (0,5)	0,20 (95% CI: 0,11; 0,29)	IS
	6 mies. (N = 62)		0,4 (0,8)	0,23 (95% CI: 0,14; 0,31)	IS
Pacjenci nieotrzymujący wcześniej modulatorów CFTR					
BMI [z-score]					
<i>PROMISE</i> N = 80	1 mies. (N = 70)		0,2 (0,9)	0,11 (95% CI: 0,05; 0,18)	IS
	3 mies. (N = 28)	0,1 (0,9)	0,0 (0,8)	0,28 (95% CI: 0,12; 0,45)	IS
	6 mies. (N = 67)		0,5 (0,8)	0,37 (95% CI: 0,24; 0,50)	IS

* jakiegokolwiek użycie w okresie 90 dni przed pomiarami wyjściowymi; dwa leki oznaczają LUM/IVA lub TEZ/IVA;

** obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku oceny zmiany wskaźnika BMI wyrażonego jako z-score dla populacji pediatrycznej próby *PROMISE* odnotowano jego istotny wzrost o 0,30 dla wszystkich chorych włączonych do badania. Podobny znamieny wzrost stwierdzono też w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej podwójną terapią modulatorami CFTR, jak i podgrupie chorych bez wcześniejszej terapii modulatorami CFTR (odpowiednio o 0,20 i o 0,37). Istotnych zmian nie stwierdzono u pacjentów, którzy w okresie 90 dni przed pomiarami wyjściowymi otrzymywali IVA. Brak istotnych zmian w takiej ocenie odnotowano też w próbie *Korten 2022*.

Ponadto w badaniu *Stapleton 2022* podano także informacje o zmianie percentyla BMI dla populacji pediatrycznej tej próby (18 pacjentów w wieku od 12 do 19 lat). Wartość ta uległa zwiększeniu z 53 (IQR: 47; 69) do 58 i zmiana ta była znamienna ($p = 0,047$).

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

19.4.12 Masa ciała

W kilku badaniach przedstawiono informację o średniej zmianie masy ciała u pacjentów – dane zebrano w kolejnej tabeli. W populacji ogólnej prób wykazano, że średnia zmiana masy ciała mieściła się w zakresie 2,7-7,4 kg, w przypadku większości prób były to zmiany istotne statystycznie. W badaniu *Burgel 2021* podano dodatkowo, że zarówno wśród chorych, którzy byli wcześniej leczeni modulatorami CFTR, jak i pacjentami, którzy takiej terapii nie otrzymali, zwiększenie masy ciała było znamienne i wynosiło odpowiednio średnio 3,4 i 4,5 kg. Z kolei zmiany w masie ciała wyrażonej jako z-score w badaniu *Korten 2022* nie wykazały istotnych różnic między wartością początkową, a końcową.

Tabela 221. Ocena zmian masy ciała; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat; badania rzeczywistej praktyki klinicznej.

Badanie	Okres obserwacji w trakcie leczenia	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD)	Średnia zmiana	Ocena istotności
Populacja ogólna					
Masa ciała [kg]					
<i>Burgel 2021</i> N = 236	med. 2,76 ^{^^} mies.	bd.	bd.	mediana: 4,2 (IQR: 3,9; 4,6)	p < 0,0001
<i>Djavid 2021</i> N = 21	12 mies.	58,4 (15,3)*	bd.	5,36 (SD: 3,07; zakres: od -0,1 do 9,7) [^]	p < 0,001
<i>FitzMaurice 2022</i> N = 24	śr. 6,21 ^{^^} mies.	64 (11)	70 (4)	6*	bd.
<i>Gabillard-Lefort 2022</i> N = 23	3 mies.	64,1 (10,8)	67,8 (10,3)	3,7*	p < 0,001
<i>Martin 2022</i> N = 62 dla wartości początkowych i N = 49 dla wartości końcowych	12 mies.	mediana: 51 (IQR: 46; 62)	mediana: 60 (IQR: 55,9; 70)	7,4 (95% CI: 6,3; 8,5) ^{**}	p < 0,0001
<i>Petersen 2021[#]</i> N = 134	śr. 12,2 (SD: 2,5) mies.	66,0 (95% CI: 63,2; 68,9)	70,6 (95% CI: 67,6; 73,6)	4,55 (95% CI: 3,79; 5,31)	p < 0,05
<i>Scully 2021</i> N = 23	med. 7,1 (zakres: 3-11) mies.	66,9 (2,4)	69,6 (2,6)	2,7*	p = 0,123
Masa ciała [z-score]					
<i>Korten 2022</i> N = 16	med. 0,85 ^{^^} mies.	mediana: -0,29 (IQR: -1,08; 0,23)	mediana: -0,25 (IQR: -0,94; 0,28)	mediana: 0,04 ^{^^}	p = 0,5

Badanie	Okres obserwacji w trakcie leczenia	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD)	Średnia zmiana	Ocena istotności
Pacjenci leczeni wcześniej modulatorami CFTR					
Masa ciała [kg]					
<i>Burgel 2021</i> N = 57	med. 2,76 ^{^^} mies.	bd.	bd.	3,4 (95% CI: 2,7; 4,0)	p < 0,0001
Pacjenci nieotrzymujący wcześniej modulatorów CFTR					
Masa ciała [kg]					
<i>Burgel 2021</i> N = 179	med. 2,76 ^{^^} mies.	bd.	bd.	4,5 (95% CI: 4,1; 4,9)	p < 0,0001

* na podstawie charakterystyk wyjściowych;

** zmiana ta wyniosła we wcześniejszych punktach czasowych próby: 2,7 po 1 miesiącu terapii, 5,3 po 3 miesiącach i 6,1 po pół roku leczenia (dla wszystkich p < 0,001);

ponadto podano wartość masy ciała [kg/rok] w populacji ogólnej, chorych wcześniej stosujących modulatory CFTR i pacjentów wcześniej niestosujących modulatorów CFTR, które wyniosły odpowiednio 0,11 (-0,81; 1,03) vs 4,60 (3,67; 5,52), 4,43 (3,14; 5,36), p < 0,0001, 0,29 (-0,07; 0,65) vs 1,50 (1,13; 1,86), 1,21 (0,70; 1,72), p < 0,0001 oraz -0,03 (-0,47; 0,42) vs 1,85 (1,41; 2,30), 1,88 (1,25; 2,51), p < 0,0001;

^ zmiana ta była istotna także po miesiącu terapii (n = 18): 1,74 (SD: 1,66; zakres: od -1,9 do 6,3), p < 0,001;

^^ obliczono na podstawie dostępnych danych.

19.4.13 Stężenie jonów chlorkowych w pocie

W 7 analizowanych badaniach (*Korten 2022, O'Shea 2020, Pallenberg 2021, PROMISE, Stapleton 2022, Westhölter 2022* oraz *Welsner 2022*) wykonano ocenę wpływu leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA na zmianę stężenia jonów chlorkowych w pocie. Dane prezentuje poniższa tabela.

Tabela 222. Ocena stężenia jonów chlorkowych w pocie; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat; badania rzeczywistej praktyki klinicznej.

Badanie	Okres obserwacji w trakcie leczenia	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD)	Średnia zmiana	Ocena istotności
Populacja ogólna					
Stężenie jonów chlorkowych w pocie [mmol/l]					
<i>Korten 2022</i> N = 16	med. 0,85* mies.	mediana: 95 (IQR: 93; 104)	mediana: 51 (IQR: 32; 59)	mediana: 44*	p = 0,002
<i>O'Shea 2020,</i> N = 11	2,10 mies. (64 dni, SD: 84)	104,9 (15,04)	53,6 (23,3)	-51,3*	p < 0,0001
<i>Pallenberg 2021</i> N = 24	bd.	99,2 (9,5)*	46,0 (16,9)*	-53,2*	bd.
<i>PROMISE</i> N = 462	1 mies. (N = 399 dla wyniku po 1 miesiącu i 387 dla zmiany)	88,0 (18,4)	49,1 (19,6)	-38,9 (95% CI: -40,60; -37,29)	IS
	6 mies. (N = 383 dla wyniku po 6 miesiącach i 369 dla zmiany)		45,7 (21,2)	-41,70 (95% CI: -43,80; -39,60)	IS

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	Okres obserwacji w trakcie leczenia	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD)	Średnia zmiana	Ocena istotności
<i>Stapleton 2022</i> N = 28	6-12 mies.	mediana: 92,5	mediana: 43,5	mediana: 49*	p < 0,0001
<i>Westhölter 2022</i> N = 25	0,92* mies.	107,04 (12,64)	61,92 (16,04)	-45,12*	p < 0,001
<i>Welsner 2022</i> N = 29	śr. 6,37* mies.	104 (16)	49 (19)	-55*	p < 0,001
Pacjenci leczeni wcześniej modulatorami CFTR					
Stężenie jonów chlorkowych w pocie [mmol/l]					
<i>PROMISE – IVA**</i> N = 33	1 mies. (N = 30 dla wyniku po 1 miesiącu i 29 dla zmiany)	52,6 (23,0)	25,3 (15,0)	-25,31 (95% CI: -31,43;-19,19)	IS
	6 mies. (N = 31 dla wyniku po 6 miesiącach i 30 dla zmiany)		26,2 (20,4)	-23,92 (95% CI: -31,03;-16,81)	IS
<i>PROMISE – 2 leki**</i> N = 208	1 mies. (N = 182 dla wyniku po 1 miesiącu i 178 dla zmiany)	85,6 (15,2)	44,5 (17,2)	-40,97 (95% CI: -43,17;-38,76)	IS
	6 mies. (N = 178 dla wyniku po 6 miesiącach i 174 dla zmiany)		41,5 (19,5)	-43,40 (95% CI: -46,38;-40,41)	IS
Pacjenci nieotrzymujący wcześniej modulatorów CFTR					
Stężenie jonów chlorkowych w pocie [mmol/l]					
<i>PROMISE</i> N = 221	1 mies. (N = 187 dla wyniku po 1 miesiącu i 180 dla zmiany)	95,6 (12,8)	57,3 (17,9)	-39,15 (95% CI: -41,68;-36,62)	IS
	6 mies. (N = 174 dla wyniku po 6 miesiącach i 165 dla zmiany)		53,5 (19,6)	-43,15 (95% CI: -46,21;-40,09)	IS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** jakiegokolwiek użycie w okresie 90 dni przed pomiarami wyjściowymi; dwa leki oznaczają LUM/IVA lub TEZ/IVA.

Zakres zmniejszenie stężenia jonów chlorkowych w pocie wyniósł od -41,70 do -55 mmol/l w populacjach ogólnych analizowanych prób. W większości badań obserwowane zmiany były istotne statystycznie. Zmiany te były znamienne także dla podgrup z badania *PROMISE*, które otrzymywały lub nie wcześniej terapii modulatorami CFTR.

19.4.14 Ocena węchu

19.4.14.1 Test SIT

W próbie *Bacon 2022* przedstawiono informacje na temat oceny węchu za pomocą testu SIT (*Smell Identification Test*) po wdrożeniu terapii ELX/TEZ/IVA+IVA. Mediana wyjściowej punktacji testu UPSIT wyniosła 29 (IQR: 24; 34). Ogółem, 26,5% pacjentów wykazywało normosmię, 17,6% łagodną mikrosmię, 20,6% umiarkowaną mikrosmię, 26,5% silną mikrosmię, a 8,8% całkowitą anosmię. Wyjściowe wyniki UPSIT nie różniły się znamienne w wyróżnionych podgrupach. Po terapii ELX/TEZ/IVA+IVA nie odnotowano istotnej różnicy w punktacji SIT ($p = 0,815$). Nie stwierdzono istotnych różnic w obserwowanej poprawie węchu w wyodrębnionych w próbie podgrupach.

Także w próbie *Beswick 2022* (publikacja *Beswick 2022a*) podano informacje na temat oceny węchu za pomocą testu SIT. Dane te prezentuje poniższa tabela.

Tabela 223. Ocena węchu za pomocą testu SIT; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (*Beswick 2022*).

Średnia wartość wyjściowa (SD) [pkt]	Średnia wartość po 6 miesiącach (SD) [pkt]	średnia zmiana (SD) [pkt]	p, MCID
31,3 (6,2)	29,2 (7,8)	-2,1 (3,7)	$p = 0,009$, 4,0

W próbie wykazano znamienne poprawę punktacji testu SIT z 31,3 na 29,2 punktu, $p = 0,009$. Nie stwierdzono istotnych różnic między pacjentami, którzy otrzymywali wcześniej modulatory CFTR, a chorymi, którzy nie stosowali takiego leczenia ($p = 0,74$).

19.4.14.2 Kwestionariusz Zaburzeń Węchu

W badaniu *Beswick 2022* (publikacja *Beswick 2022a*) podano informacje na temat zmiany jakości życia związanej z węchem wyrażonej jako punktacja Kwestionariusza Zaburzeń Węchu (*Questionnaire of Olfactory Disorders-Negative Statements*) – składa się on z 17 pytań, na które odpowiada się w skali Likerta od 0, oznaczającego „nie zgadzam się” do 3, oznaczającej „zgadzam się”, a jej łączna punktacja mieści się w przedziale 0-51 i jej zwiększenie wskazuje na pogorszenie funkcji węchowych. Szczegółowe informacje o tym punkcie końcowym prezentuje poniższa tabela.

Tabela 224. Kwestionariusz Zaburzeń Węchu; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (Beswick 2022).

Średnia wartość wyjściowa (SD) [pkt]	Średnia wartość po 6 miesiącach (SD) [pkt]	średnia zmiana (SD) [pkt]	p, MCID
6,1 (7,2)	3,7 (5,7)	-2,5 (4,4)	p = 0,008, 5,2

W próbie wykazano znamienne poprawę punktacji Kwestionariusza Zaburzeń Węchu z 6,1 na 3,7 punktu, p = 0,008. Nie stwierdzono istotnych różnic między pacjentami, którzy otrzymywali wcześniej modulatory CFTR, a chorymi, którzy nie stosowali takiego leczenia (p = 0,90).

19.4.14.3 Zatkanie (*opacification*) szczeliny węchowej (*olfactory cleft*)

Dane na temat procentowego zatkania (*opacification*) szczeliny węchowej (*olfactory cleft*) odnaleziono w publikacji Beswick 2022a do badania Beswick 2022 – zamieszczono je w kolejnej tabeli. W próbie nie stwierdzono istotnych różnic w tym punkcie końcowym po zastosowaniu ELX/TEZ/IVA+IVA. Nie odnotowano też znamienych różnic między pacjentami, którzy otrzymywali wcześniej modulatory CFTR, a chorymi, którzy nie stosowali takiego leczenia (p = 0,84).

Tabela 225. Zatkanie (*opacification*) szczeliny węchowej (*olfactory cleft*) [%]; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (Beswick 2022).

Średnia wartość wyjściowa (SD) [%]	Średnia wartość po 6 miesiącach (SD) [%]	średnia zmiana (SD) [p.p.]	p
65,6 (7,4)	64,5 (6,1)	-1,1 (7,2)	p = 0,46

19.4.15 Wpływ na kwalifikację do przeszczepienia płuc

Dane na temat wpływu wdrożenia leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA na kwalifikację do przeszczepienia płuc odnaleziono w badaniach Bermingham 2021, Burgel 2021, Djavaid 2021 oraz Martin 2022.

W próbie Bermingham 2021 przed rozpoczęciem terapii ELX/TEZ/IVA+IVA wszyscy pacjenci spełniali kryteria do wczesnego omówienia przeszczepienia lub mieli już skierowanie na jego wykonanie w ośrodku transplantacyjnym. Jednak poprawa funkcji płuc odnotowana po rozpoczęciu wspomnianego leczenia spowodowała zmianę kategoryzacji 7 pacjentów w taki sposób, że znaleźli się oni w grupie pacjentów bez wskazań do przeszczepienia (zmiana ta była znamienne, p = 0,006). Co więcej po rozpoczęciu leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA o 19 pacjentów mniej spełniało kryteria do skierowania na przeszczepienia zgodnie z wytycznymi CFF z 2019 r. (była to zmiana istotna statystycznie, p = 0,0001). Szczegółowe informacje

o wpływie ELX/TEZ/IVA+IVA na kwalifikację do przeszczepienia w badaniu *Birmingham 2021* podsumowuje tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 226. Wpływ na przeszczepienie; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (*Birmingham 2021*).

Procedura przeszczepienia	Przed leczeniem ELX/TEZ/IVA+IVA	Po leczeniu ELX/TEZ/IVA+IVA	p
Brak wskazań do przeszczepienia	0 (0%)	7 (14%)	p = 0,006
Wskazania do omówienia przeszczepienia	17 (34%)	29 (58%)	p = 0,051
Skierowanie na przeszczepienie	33 (66%)	14 (28%)	p = 0,0001

Z kolei w badaniu *Djavid 2021* podano, że 4 chorych było na liście transplantacyjnej lub rozpoczęło procedurę przeszczepienia na początku badania, a 5 pacjentów wymagało dodatkowego wsparcia tlenowego. Po zastosowaniu ELX/TEZ/IVA+IVA u jednej pacjenta wykonano przeszczepienie po 4 miesiącach trwania badania, jeden został usunięty ze wspomnianej listy, a u dwóch przeszczepienie zostało odrzucone z uwagi na poprawę kliniczną. U wszystkich 5 pacjentów wymagających dodatkowego wsparcia tlenowego odnotowano zmniejszenie zapotrzebowania na nie.

Natomiast w próbie *Burgel 2021* podano, że w momencie rozpoczęcia terapii ELX/TEZ/IVA+IVA 16 pacjentów (6,5%) znajdowało się na liście oczekujących na przeszczepienie z medianą okresu oczekiwania wynoszącą 128 (IQR: 14; 266) dni, a kolejnych 37 pacjentów (15,1%) było rozważanych jako kandydaci do włączenia do procedury transplantacyjnej w ciągu kolejnych 3 miesięcy. W momencie zakończenia obserwacji badania, tylko 2 pacjentów otrzymało przeszczepienie. 11 (73%) pacjentów z 15, którzy byli na liście oczekującej została z niej usunięta, a 36 (97%) z 37 pacjentów, którzy byli rozważani jako kandydaci do przeszczepienia na początku badania, nie spełniało dłużej kryteriów klinicznej ciężkości choroby wymaganych do przeszczepienia płuc.

Tabela 227. Wpływ na kwalifikację do przeszczepienia płuc; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (*Burgel 2021*).

Procedura przeszczepienia	Przed leczeniem ELX/TEZ/IVA+IVA (N = 245)	Po leczeniu ELX/TEZ/IVA+IVA (N = 245)
Lista transplantacyjna	16 (6,5%)	4 (1,6%)
Rozważani jako kandydaci do przeszczepienia	37 (15,1%)	1 (0,4%)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Procedura przeszczepienia	Przed leczeniem ELX/TEZ/IVA+IVA (N = 245)	Po leczeniu ELX/TEZ/IVA+IVA (N = 245)
Włączeni do procedury transplantacyjnej	53 (21,6%)	5 (2%)
Wycofani z procedury transplantacyjnej	0 (0%)	1 (0,4%)
Poddani przeszczepieniu	0 (0%)	2 (0,8%)
Nie spełniający kryteriów przeszczepienia	192 (78,4%)	237 (96,8%)

W badaniu *Martin 2022* także przeanalizowano wpływ leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA na uczestnictwo chorych w procedurze przeszczepienia płuc. Wykazano, że przed jego rozpoczęciem na liście transplantacyjnej znajdowało się 25,4% pacjentów, a 74,6% chorych było rozważanych jako kandydaci do umieszczenia na niej. Po roku od wdrożenia terapii ELX/TEZ/IVA+IVA już tylko 4% chorych znajdowało się na liście transplantacyjnej, podczas gdy 96,0% pacjentów nie spełniało już kryteriów kwalifikacji do przeszczepienia płuc (odsetek ten we wcześniejszych punktach czasowych wyniósł 77,8% po 1 miesiącu terapii, 88,3% po 3 miesiącach i 91,2% po pół roku leczenia).

19.4.16 Ocena użyteczności zdrowotnej

W próbie *Beswick 2022* przedstawiono informacje na temat oceny użyteczności zdrowotnej, która ilościowo określa postrzeganie zdrowia przez pacjenta. Wartość ta mieści się w zakresie od 0,0, co oznacza zgon do 1,0, które odzwierciedla doskonały stan zdrowia. Jest to ocena niezależna od konkretnej choroby. Dane te zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 228. Ocena użyteczności zdrowotnej; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (*Beswick 2022*).

Średnia wartość wyjściowa (SD)	Średnia wartość po 6 miesiącach (SD)	średnia zmiana (SD)	p, MCID
0,80 (0,12)	0,87 (0,08)	0,068 (0,11)	p = 0,006 , 0,04

Odnotowano znamiennej wzrost użyteczności zdrowotnej po 6 miesiącach terapii ELX/TEZ/IVA+IVA, ze średniej wartości 0,80 na 0,87, $p = 0,006$. Obserwowano zmiana była również istotna klinicznie. Nie stwierdzono znamienych różnic w ocenie tego punktu końcowego między pacjentami, którzy stosowali wcześniej modulatory CFTR, a chorymi bez takiego leczenia ($p = 0,51$).

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

19.4.17 Ocena produktywności i codziennej aktywności

W próbie *Beswick 2022* przedstawiono informacje na temat oceny produktywności przed i po zastosowaniu terapii ELX/TEZ/IVA+IVA, analizowanej z użyciem kwestionariusza *Work Productivity and Activity Impairment* w grupie 14 chorych, którzy byli zatrudnieni bądź uczęszczali do szkoły. Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 229. Ocena produktywności i codziennej aktywności; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (*Beswick 2022*).

Punkt końcowy	Wartość wyjściowa (SD)	Wartość po 6 miesiącach (SD)	średnia zmiana (SD)	p
Absenteizm	0,18 (0,34)	0,06 (0,14)	-0,13 (0,27)	p = 0,09
Prezenteizm	0,34 (0,32)	0,18 (0,25)	-0,16 (0,24)	p = 0,02
Pogorszenie aktywności	0,39 (0,31)	0,17 (0,19)	-0,23 (0,32)	p = 0,003
Ogólna utrata produktywności	0,35 (0,37)	0,20 (0,26)	-0,16 (0,27)	p = 0,049

W badaniu *Beswick 2022* po 6-miesięcznej terapii ELX/TEZ/IVA+IVA stwierdzono istotną poprawę w obrębie oceny prezenteizmu, pogorszenia aktywności oraz ogólnej utraty produktywności ($p \leq 0,049$) – nie odnotowano natomiast znamienych różnic w ocenie absenteizmu.

19.4.18 Stosowanie leków współtowarzyszących

Ocena zmian stosowania leków współtowarzyszących po terapii ELX/TEZ/IVA+IVA względem wartości wyjściowych została zaprezentowana w badaniu *Beswick 2022*. W próbie wykazano, że dla wszystkich terapii współtowarzyszących odsetki chorób jest stosujących pozostały na podobnym poziomie. Szczegółowe wyniki zestawia kolejna tabela.

Tabela 230. Ocena stosowania leków współtowarzyszących; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (Beswick 2022).

Lek, n (%)	Wartość wyjściowa	Wartość po 6 miesiącach
Dornaza alfa	21 (84%)	21 (84%)
Azytromycyna	12 (48%)	11 (44%)
Wziewne antybiotyki	18 (72%)	18 (72%)
Wziewne leki rozszerzające oskrzela	24 (96%)	24 (96%)
Wziewny roztwór soli	9 (36%)	9 (36%)
Wziewne kortykosteroidy	6 (24%)	4 (16%)
Donosowe kortykosteroidy	13 (52%)	13 (52%)
Donosowa sól fizjologiczna stosowana w irygacji	3 (12%)	3 (12%)
Donosowe antybiotyki	1 (4%)	0 (0%)
Doustne antybiotyki z wyłączeniem azytromycyny	5 (20%)	4 (16%)
Doustne kortykosteroidy	2 (8%)	2 (8%)
Leki przeciwhistaminowe	7 (28%)	6 (24%)

Informacje na temat zmian w leczeniu współtowarzyszącym przedstawiono także w próbie *Burgel 2021* – dotyczyły one analizy długookresowej terapii tlenowej, nieinwazyjnej wentylacji oraz żywienia dojelitowego – wykazano, że po 3 miesiącach leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA odsetki chorych je stosujących uległy znamiennej redukcji, odpowiednio z 43,4% do 23,4% ($p < 0,0001$), z 28,1% do 19,8% ($p < 0,001$) i z 18,2% do 10,1% ($p < 0,0001$) (zmiany te były istotne także już po miesiącu terapii – wyjściowe wartości zostały zredukowane odpowiednio do 31,3% [$p < 0,0001$], 23,9% [$p < 0,001$] i 12,4% [$p < 0,01$]). Podobne dane odnaleziono również w próbie *Martin 2022*, gdzie odsetki chorych wymagających długookresowej terapii tlenowej, nieinwazyjnej wentylacji oraz żywienia dojelitowego po roku leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA zmniejszyły się odpowiednio z 73,0% do 30,0% ($p < 0,0001$), z 52,4% do 20,0% ($p < 0,0001$) i z 23,1% do 4,8% (dla długookresowej terapii tlenowej i nieinwazyjnej wentylacji zmiany te były znamienne także dla wcześniejszych punktów czasowych badania i odsetki chorych stosujących te terapii uległy redukcji do odpowiednio: po 1 miesiącu terapii 55,6% i 34,9% [$p < 0,001$], po 3 miesiącach 45,0% i 31,7% [$p < 0,0001$] oraz po pół roku leczenia 36,8% i 28,1% [$p < 0,0001$]).

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

W próbie *Martin 2022* podano też, że w okresie 12 miesięcy poprzedzających terapię ELX/TEZ/IVA+IVA odsetek chorych stosujących dożylnie antybiotyki wyniósł 93,7% (59/63). Po rozpoczęciu tego leczenia uległ on znamiennej ($p < 0,0001$) redukcji do 36,5% (23/63). Średnia liczba tych leków/pacjenta/rok wyniosła 73,3 (SD: 62,1), a po rozpoczęciu leczenia 11,1 (SD: 24,4) – była to redukcja o 86%, która była znamienne statystycznie ($p < 0,0001$).

Dane o zmianie leków stosowanych przewlekłe w ramach terapii mukowiscydozy odnaleziono także w badaniu *PROMISE*. Wykazano w nim istotne redukcje względem wartości wyjściowych po 6 miesiącach leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA w odsetku chorych stosujących: wziewne antybiotyki (z 51% [248/486] na 33,8% [145/429], $p < 0,005$) azytromycynę (z 49,0% [238/486] na 44,5% [191/429], $p = 0,01$), sól hipertoniczną (z 75,7% [368/486] na 68,3% [293/429], $p < 0,005$) oraz dornazę alfa (z 87,2% [424/486] na 81,6% [350/429], $p < 0,005$). Z kolei w badaniu *Gabillard-Lefort 2022* podano, że po 3 miesiącach analizowanej terapii liczba dni bez stosowania dożylnych antybiotyków wzrosła znamienne ze średnio 68,2 (SD: 118,6) do 150 (SD: 138,8), $p < 0,001$.

Dodatkowo w próbie *Sosinski 2021* nie stwierdzono istotnych różnic pod względem stosowanych antybiotyków – zarówno wziewnych ($p = 0,10$), jak i doustnych/dożylnych ($p = 0,0857$), a także jakichkolwiek ($p = 0,549$).

19.4.19 Stosowanie ELX/TEZ/IVA+IVA w czasie ciąży

Informacje na temat stosowania ELX/TEZ/IVA+IVA w czasie ciąży odnaleziono w dwóch analizowanych próbach: *O'Connor 2021* i *Taylor-Cousar 2021*.

W badaniu *O'Connor 2021* wykazano zmianę mediany ppFEV1 z 61% (zakres: 27-98) na 67% (zakres: 34-104) – mediana zmiany wyniosła 6 (zakres: 0-43) p.p. w medianie okresu obserwacji wynoszącej 4 miesiące po rozpoczęciu terapii ELX/TEZ/IVA+IVA. Nie zaobserwowano zaostrzeń wymagających hospitalizacji. Zmiana mediany BMI z 21 kg/m² (zakres: 16,9-29,47) na 22 kg/m² (zakres: 19,5-29,66).

Natomiast w próbie *Taylor-Cousar 2021* w czasie ciąży 5 kobiet było hospitalizowanych z powodu zaostrzeń chorób płuc, a 4 otrzymało dożylnie antybiotyki. Trzynaście kobiet wymagało podania doustnych antybiotyków z powodu zaostrzeń płucnych. Żadne zaostrzenie nie zostało uznane za związane z ELX/TEZ/IVA+IVA. U 5 kobiet, które przerwały wspomnianą terapię z uwagi na obawy o jej wpływ na płód, obserwowano pogorszenie (zmniejszenie spirometrii i/lub zaostrzone objawy), w tym jedna

doświadczyła ciężkiego zaostrzenia płucnego z masywnym krwiopluciem i spadku ppFEV1 z 73% do 47%. Dwie kobiety, które nie stosowały ELX/TEZ/IVA+IVA na początku ciąży, rozpoczęły tą terapię w 3 trymestrze z powodu zaostrzenia choroby płuc/zatok.

19.5 Bezpieczeństwo

19.5.1 Ogółem

W większości analizowanych badań rzeczywistej praktyki klinicznej celem nie była ocena bezpieczeństwa, więc autorzy nie zaprezentowali takich danych. Informacje na temat profilu bezpieczeństwa ELX/TEZ/IVA+IVA odnaleziono jedynie w 7 próbach (*Birmingham 2021*, *Burgel 2021*, *Djavid 2021*, *Keyte 2022*, *Martin 2022*, *O'Shea 2020* i *Stylemans 2022*).

W badaniach tych podkreślono, że analizowane leczenie było dobrze tolerowane i w większości przypadków nie stwierdzono przerwania ani zakończenia leczenia z powodu pojawiających się AEs. Tylko w 2 próbach (*Keyte 2022* i *Stylemans 2022*) odnotowano odpowiednio wysypkę, zapalenie płuc i zakażenie oraz polekowe uszkodzenie wątroby, potwierdzone biopsją, które skutkowały odpowiednio zakończeniem i przerwaniem terapii. Natomiast w próbie *Birmingham 2021* u 1 chorego zaobserwowano ciężkie AEs (zapalenie trzustki i zespół dystalnej niedrożności jelit), które wymagały hospitalizacji. Z kolei w próbie *O'Shea 2020* czasowo przerwano leczenie z powodu ostrego uszkodzenia nerek, które jednak nie było związane z ELX/TEZ/IVA+IVA. Najczęstszym AE, które uznawano za potencjalnie związane z terapią ELX/TEZ/IVA+IVA, była wysypka. Ogólnie obserwowane zdarzenia niepożądane były łagodne.

Szczegółowe informacje na temat oceny bezpieczeństwa w ramach badań rzeczywistej praktyki klinicznej prezentuje tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 231. Ocena bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (*Birmingham 2021*, *Burgel 2021*, *Djavid 2021*, *Keyte 2022*, *Martin 2022*, *O'Shea 2020* i *Stylemans 2022*).

Badanie	N	AEs
<i>Birmingham 2021</i>	50	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie było dobrze tolerowane i żadne z pacjentów nie wymagało przerwania terapii ▪ U 1 (2%*) pacjenta odnotowane ciężkie AEs (zapalenie trzustki i zespół dystalnej niedrożności jelit), które wymagało hospitalizacji, jednak pacjent pozostał na leczeniu ELX/TEZ/IVA+IVA, a związek między tymi zdarzeniami a prowadzoną terapią jest niepewny ▪ U 10 (20%*) chorych stwierdzono łagodne AEs, które obejmowały wysypkę, zaparcia i hipoglikemię ▪ Nie odnotowano przypadków skurczu oskrzeli, krwioplucia lub zwiększonej aktywności transaminaz
<i>Burgel 2021</i>	236	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wśród najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które oceniono jako potencjalnie związane ze stosowanym leczeniem, znalazły się: miejscowa wysypka skórna (7,2%), uogólniona wysypka skórna (3,8%), ból głowy (4,2%), objawy

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie	N	AEs
		<p>żołądkowo-jelitowe (10,2%) oraz ból mięśni (4,7%). AEs były ogólnie łagodne i większość pacjentów kontynuowała terapię, choć u 14 pacjentów nastąpiło tymczasowe wstrzymanie podawania ELX/TEZ/IVA+IVA (większość z powodu wysypki)</p> <ul style="list-style-type: none"> Zwiększenie aktywności ALT o więcej niż 3 × GGN stwierdzono u 2,5% pacjentów, w tym u 2 chorych wynosiły one więcej niż 5 × GGN; zwiększenie aktywności AST o więcej niż 3 × GGN stwierdzono u 0,8% chorych; żaden pacjent ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych nie miał wcześniej marskości wątroby i żadnego nie były one powodem przerwania lub zakończenia prowadzonej terapii Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej odnotowano u 3,4% chorych – wszyscy byli w stanie kontynuować prowadzoną terapię
<i>Djavid 2021</i>	22	<ul style="list-style-type: none"> U 6 (27,3%*) pacjentów odnotowano zdarzenia potencjalnie związane ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA, w tym wysypkę (n = 1), obrzęk kostki (n = 2), nasilony kaszel (n = 2) i ból brzucha (n = 1) Nie odnotowano żadnego przypadku przerwania leczenia
<i>Keyte 2022</i>	18	<ul style="list-style-type: none"> U 1/18 chorego (5,6%) zakończono terapię ELX/TEZ/IVA+IVA z powodu wysypki, zapalenia płuc i zakażenia po 2 tyg.
<i>Martin 2022</i>	65	<ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane były na ogół łagodne i przemijające Wszyscy chorzy kontynuowali prowadzoną terapię do momentu ekstrakcji danych lub przeszczepienia Główne AEs: miejscowa wysypka (9,2%), uogólniona wysypka (4,6%), ból głowy (6,2%), objawy żołądkowo-jelitowe (10,7%) i bóle mięśni (7,7%) Nie zaobserwowano zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych ponad 3 × GGN U jednego chorego (1,5%*) z występującą przed badaniem marskością wątroby nastąpił wzrost stężenia bilirubiny ponad 4 × GGN U 2 (3,1%*) nastąpił przejściowy wzrost poziomu fosfokinazy kreatynowej (5-10 × GGN)
<i>O'Shea 2020</i>	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
<i>Stylemans 2022</i>	14	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie było dobrze tolerowane, chociaż 1 (7,1%*) pacjent doznał polekowego uszkodzenia wątroby, potwierdzonej biopsją i musiał przerwać terapię Nie stwierdzono przypadków wysypki, a pacjenci nie zgłaszali nasilenia duszności ani kaszlu U 1 (7,1%*) chorego stwierdzono zaostrzenie infekcyjne po 2 miesiącach terapii, z całkowitym wyzdrowieniem po 3 miesiącach

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

19.5.2 Ocena bezpieczeństwa podczas ciąży i/lub laktacji

W badaniu *Taylor-Cousar 2021* zgłoszono 28 komplikacji ciąży u 21 kobiet, które uznano za niezwiązane ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA. Wśród zdarzeń, które stwierdzono u więcej niż 1 kobiety były:

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

cukrzyca ciążowa (n = 2), stan przedrzucawkowy (n = 2), przedwczesny poród (n = 2) oraz konieczność wykonania cesarskiego cięcia z przyczyn matczynych (n = 4) np. stan przedrzucawkowy, nieudane wywołanie porodu czy zapalenie błon płodowych. Jeden epizod zapalenia pęcherzyka żółciowego wymagający cholecystektomii oceniono jako związany ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA (operację wykonano w około 6 tyg. ciąży, a matka kontynuowała wspomniane leczenie przez całą ciążę). Z kolei 1 epizod cholestazy położniczej (u matki, która wymagała cholecystektomii w pierwszym trymestrze) uznano za niezwiązany ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA. Epizod stanu przedrzucawkowego u matki z wartością ppFEV1 po ELX/TEZ/IVA+IVA wynoszącą 29% i otrzymującej 5 leków z powodu *M. abscessus* w momencie poczęcia został oceniony jako możliwie związane z leczeniem ELX/TEZ/IVA+IVA.

Wśród 2 kobiet, które rozpoczęły leczenie ELX/TEZ/IVA+IVA w momencie laktacji (bez ekspozycji okołociążowej), u 1 wystąpiła cukrzyca ciążowa i nadciśnienie ciążowe.

Zgłoszono 5 powikłań poporodowych u matek stosujących ELX/TEZ/IVA+IVA – wszystkie oceniono jako niezwiązane z używaniem tej terapii. U jednej z dwóch kobiet, które rozpoczęły leczenie ELX/TEZ/IVA+IVA podczas laktacji, ale bez ekspozycji okołociążowej, wystąpiło zatrzymanie łożyska i uporczywe krwawienie.

29 ciąż, podczas których matki stosowały ELX/TEZ/IVA+IVA w trakcie całego lub części okresu ich trwania, zakończyły się żywymi porodami. 7 ciąż (bez komplikacji) były 2 lub 3 trymestrze w momencie tworzenia publikacji.

łącznie zgłoszono 4 poronienia w pierwszym trymestrze u kobiet leczonych ELX/TEZ/IVA+IVA (8,9% wszystkich ciąż), z których 1 została uznana za niewiadomego związku ze wspomnianą terapią. W przypadku 3 pozostałych poronień, ocenianych jako niezwiązane ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA u 1 kobiety z historią napadów padaczkowych w momencie poronienia wystąpiły drgawki, a u innej, u której po poronieniu rozpoznano trisomię 16 płodu, wystąpiły wcześniej 2 poronienia przez wdrożeniem terapii ELX/TEZ/IVA+IVA. U 2 kobiet poronienie wystąpiło podczas 1 trymestru po zakończeniu wspomnianego leczenia. Dokonano 1 aborcji na podstawie badania ultrasonograficznego z powodu wykrycia wielu wad rozwojowych ze słabo kontrolowaną cukrzycą związaną z mukowiscydozą (stężenie hemoglobiny A1c wynosiło 8-9%). Dokonano też 2 aborcji w przypadku niezaplanowanych ciąż.

Pięć niemowląt narażonych na ekspozycję na ELX/TEZ/IVA+IVA urodziło się przedwcześnie (przed 37 tygodniem ciąży) – jedno z nich zmarło z powodu powikłań wcześniactwa (urodzone przez matkę z

wartością ppFEV1 po ELX/TEZ/IVA+IVA wynoszącą 29% i otrzymującej 5 leków z powodu *M. abscessus* w momencie poczęcia). Wszystkie przedwczesne porody zostały uznane za niezwiązane z używaniem ELX/TEZ/IVA+IVA przez matkę, podobnie jak 4 wykonane cesarskie cięcia spowodowane czynnikami niemowlęcymi (duży wiek ciążowy [n = 2] i nieprawidłowa prezentacja [n = 2]). Żadne z powikłań u niemowląt nie zostało uznane za związane ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA przez matkę. Jednakże stwierdzono powikłania u 3 niemowląt, których związek z prowadzoną terapią określono jako nieznan. Z 3 niemowląt z łagodnymi wadami wrodzonymi, 2 urodziły matki ze źle kontrolowaną cukrzycą. Jedna matka, która postanowiła nie przechodzić z terapii TEZ/IVA na ELX/TEZ/IVA+IVA w czasie ciąży, ale rozpoczęła jej stosowanie w okresie laktacji, urodziła małe dziecko w kontekście wieku ciążowego po wywołaniu porodu i porodzie wspomaganym kleszczami.

Podczas laktacji na ekspozycję ELX/TEZ/IVA+IVA zostało narażonych 26 dzieci. Nie zgłoszono powikłań związanych z karmieniem piersią. Nie odnotowano przypadków zaćmy u dzieci, które były narażone na stosowanie ELX/TEZ/IVA+IVA podczas ciąży i/lub laktacji, jednak zaćmę okulistyczną zgłoszono u 2 niemowląt (wyniki są w toku).

Szczegółowe informacje na temat oceny bezpieczeństwa podczas ciąży i/lub laktacji z próby *Taylor-Cousar 2021* przedstawiono w poniższej tabelce.

Tabela 232. Ocena bezpieczeństwa w czasie ciąży; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (*Taylor-Cousar 2021*).

Badanie	N	Powikłania
<i>Taylor-Cousar 2021</i>	46 kobiet (47 ciąż)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Powikłania u matki: <ul style="list-style-type: none"> ○ Niezwiązane ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA (28 zdarzeń u 21 kobiet): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cesarskie cięcie (n = 4*) ▪ Cholestaza położnicza (n = 1**) ▪ Zapalenie błon płodowych (n = 1) ▪ Depresja (n = 1) ▪ Cukrzyca ciążowa (n = 2) ▪ Nadciśnienie ciążowe (n = 1) ▪ Krwiopłucie (n = 1) ▪ Hipoglikemia (n = 1) ▪ Niedożywienie (n = 1^) ▪ Ból szyi po znieczuleniu zewnątrzoponowym (n = 1) ▪ Kamica nerkowa (n = 1) ▪ Słaba laktacja (n = 1) ▪ Depresja poporodowa (n = 1^^)

Badanie	N	Powikłania
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stan przedrzucawkowy (n = 2) ▪ Przedwczesny poród (n = 2) ▪ Przedłużający się nadciśnieniowy ból głowy (n = 1) ▪ Napady padaczkowe (n = 2[#]) ▪ Pogorszenie kontroli cukru we krwi u matki z cukrzycą związaną z mukowiscydozą (n = 1) ▪ Zakażenie rany (n = 1) o Związane ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA (1 zdarzenie u 1 kobiety): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zapalenie pęcherzyka żółciowego wymagające cholecystektomii (n = 1^{***}) o Nieznany związek ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA (2 zdarzenia u 2 kobiet): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cholestaza położnicza (n = 1^{***}) ▪ Stan przedrzucawkowy (n = 1^{^^^}) ▪ Powikłania u niemowląt: <ul style="list-style-type: none"> o Niezwiązane ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA (15 zdarzeń u 15 niemowląt): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cesarskie cięcie (n = 4[*]) ▪ Wady rozwojowe płodu, mnogie, ciężkie (n = 1^{###/####}) ▪ Poród kleszczowy (n = 1) ▪ Opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego (n = 1[§]) ▪ Duży wiek ciążowy (n = 2) ▪ Wcześnieactwo (n = 5^{&}) ▪ Trisomia 16 prowadząca do spontanicznego poronienia (n = 1^{§§§}) o Związane ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA (0 zdarzeń) o Nieznany związek ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA (5 zdarzeń u 3 niemowląt): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wady wrodzone, łagodne (koarktacja aorty [n = 1^{####}], torbiel splotu naczyniówkowego i ureterocele [n = 1^{§§}] i niskie osadzenie uszu [n = 1^{####}]) ▪ Przemijające zwiększenie aktywności transaminaz (n = 1^{§§})

* 4 cesarskie cięcia wykonano z powodu czynników matczynych (stan przedrzucawkowy, nieudane wywołanie porodu czy zapalenie błon płodowych) i 4 z powodu czynników niemowlęcych (duży wiek ciążowy [n = 2] i nieprawidłowa prezentacja [n = 2]);

** matka z historią cholestazy położniczej podczas wcześniejszej ciąży bez stosowania terapii modulatorami CFTR; funkcje wątroby były u niej prawidłowe przez całą ciążę;

*** u tej samej kobiety wystąpił 1 epizod zapalenia pęcherzyka żółciowego i jeden epizod cholestazy położniczej;

^ matka była około 5 miesięcy po porodzie podczas tego zdarzenia w kolejnej ciąży;

^^ matka z historią depresji, leków i nadużywania substancji psychoaktywnych;

^^^ u matki z wartością ppFEV1 po ELX/TEZ/IVA+IVA wynoszącą 29% i otrzymującej 5 leków z powodu *M. abscessus* w momencie poczęcia; niemowlę urodzone w 25 tyg. zmarło z powodu zakażeń/powikłań wynikających z wcześniactwa;

& u matki z wartością ppFEV1 po ELX/TEZ/IVA+IVA wynoszącą 29% i otrzymującej 5 leków z powodu *M. abscessus* w momencie poczęcia; niemowlę urodzone w 25 tyg. zmarło z powodu zakażeń/powikłań wynikających z wcześniactwa; ponadto 2 wcześniaki wymagały 7-8-dniowego pobytu na oddziale intensywnej terapii noworodków z powodu niewydolności oddechowej związanej z wcześniactwem;

2 napady padaczkowe u jednej kobiety z napadami w wywiadzie przed terapią ELX/TEZ/IVA+IVA i przed ciążą;

ciąża przerwana;

u matki ze słabo kontrolowaną cukrzycą związaną z mukowiscydozą;

§ matka rozpoczęła terapię ELX/TEZ/IVA+IVA pod koniec 3 trymestru;

§§ u tego samego dziecka;

§§§ matka z historią 2 wcześniejszych poronień przed terapią ELX/TEZ/IVA+IVA.

W próbie *O'Connor 2021* podano tylko, że odnotowano 1 poronienie, która mogło lub nie było związane ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

20 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Kaftrio z dnia 18 marca 2022 roku (*ChPL Kaftrio 2022*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy otrzymywali produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z 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 produktem leczniczym IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA, w porównaniu z 1 (0,5%) pacjentem w grupie placebo.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 4 przedstawiono działania niepożądane obserwowane w przypadku stosowania produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA, TEZ+IVA w skojarzeniu z IVA oraz IVA 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 ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstości nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

Tabela 233. Działania niepożądane u pacjentów stosujących produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA, TEZ+IVA w skojarzeniu z IVA oraz IVA w monoterapii (*ChPL Kaftrio 2022*).

Klasyfikacja układów i narządów 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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia ucha i błędnika	Ból ucha, uczucie dyskomfortu w uchu, szumy uszne, przekrwienie błony bębenkowej, zaburzenia czynności układu przedsionkowego	często
	Niedrożność ucha	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból jamy ustnej i gardła, niedrożność nosa*	bardzo często
	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
	Uszkodzenie wątroby‡	nieznana
	Zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej‡	nieznana
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 IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA.

‡ W danych zgromadzonych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki uszkodzenia wątroby (zwiększenia aktywności ALAT i AspAT oraz stężenia bilirubiny całkowitej) w czasie stosowania produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA, w tym niewydolność wątroby prowadzącą do przeszczepienia narządu u pacjenta z wcześniej istniejącą marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym. Na podstawie dostępnych danych nie można określić częstości.

Dane na temat bezpieczeństwa pochodzące z poniższych badań były zgodne z danymi na temat bezpieczeństwa uzyskanymi w badaniu 445-102:

- trwające 4 tygodnie, randomizowane, kontrolowane czynnym lekiem porównawczym badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby u 107 pacjentów (badanie 445-103);
- trwające 96 tygodni, otwarte badanie bezpieczeństwa i skuteczności (badanie 445-105) z powtórным udziałem badanych z badań 445-102 i 445-103, z analizą cząstkową przeprowadzoną

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

u 510 pacjentów, w tym 271 pacjentów poddawanych trwającemu łącznie ≥ 48 tygodni leczeniu produktem leczniczym IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA;

- trwające 8 tygodni, randomizowane, kontrolowane czynnym lekiem porównawczym badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby u 258 pacjentów (badanie 445-104);
- trwające 24 tygodnie otwarte badanie (badanie 445-106) z udziałem 66 pacjentów w wieku od 6 do poniżej 12 lat.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększona aktywność aminotransferaz

W badaniu 445-102 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 produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX 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 produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX i 4,0% u pacjentów otrzymujących placebo.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki przerwania leczenia z powodu zwiększonej aktywności aminotransferaz.

Epizody wysypki

W badaniu 445-102 częstość występowania epizodów wysypki (tj. wysypki i wysypki świądowej) wynosiła 10,9% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX 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 produktem leczniczym IVA+TEZ+ELX oraz 4,8% u mężczyzn i 8,3% u kobiet w przypadku pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów leczonych produktem IVA+TEZ+ELX częstość występowania wysypki wynosiła 20,5% u kobiet stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne i 13,6% u kobiet niestosujących hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Zwiększona aktywność kinazy fosfokreatynowej

W badaniu 445-102 częstość występowania maksymalnej wartości aktywności kinazy fosfokreatynowej $>5 \times \text{GGN}$ wynosiła 10,4% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX 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 produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX nie przerwał leczenia z powodu zwiększenia aktywności kinazy fosfokreatynowej.

Zwiększone ciśnienie tętnicze

W badaniu 445-102 maksymalne zwiększenie, względem początku badania, średniego skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego wynosiło odpowiednio 3,5 mmHg i 1,9 mmHg u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX (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 produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX oraz 3,5% i 3,5% u pacjentów otrzymujących placebo.

Dzieci i młodzież

Dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA w badaniach 102, 103, 104 i 106 pochodzą z ocen prowadzonych u 138 pacjentów w wieku od 6 do poniżej 18 lat. Profil bezpieczeństwa jest zasadniczo podobny u młodzieży i u dorosłych pacjentów.

W badaniu 445-106 z udziałem pacjentów w wieku od 6 do poniżej 12 lat częstość występowania maksymalnych wartości aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) > 8 , > 5 lub $> 3 \times \text{GGN}$ wynosiła odpowiednio 0%, 1,5% oraz 10,6%. U żadnego z pacjentów leczonych skojarzeniem IVA+TEZ+ELX nie wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz $> 3 \times \text{GGN}$ związane ze zwiększonym stężeniem bilirubiny całkowitej $> 2 \times \text{GGN}$ ani nie przerwano leczenia z powodu zwiększenia aktywności aminotransferaz.

Inne szczególne grupy pacjentów

Z wyjątkiem związanych z płcią różnic w występowaniu wysypki profil bezpieczeństwa produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA był zasadniczo podobny w poszczególnych podgrupach pacjentów, w tym analizowanych według wieku, początkowej procentowej wartości należnej natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (ang. *percent predicted forced expiratory volume in one second*, ppFEV1) oraz regionów geograficznych.

21 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego 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*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz *VigiAccess™* prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów odnośnie do preparatu Kaftrio® (URPL 2022).

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, zatork 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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

(np. ryfampicyna czy ziele dziurawca), gdyż wpływają one zmniejszająco na ekspozycję na iwakaftor i przypuszcza się, że w podobny sposób mogą one wpływać na eleksaftor i tezaftor. Zaznaczono 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 2022). Przejrzano również sprawozdania z komisji PRAC – odnaleziono informację o zaktualizowaniu sekcji poświęconej opisowi bezpieczeństwa w Charakterystyce Produktu Leczniczego (spotkanie komisji z czerwca 2021 roku) o nowe informacje o przypadkach niewydolności wątroby pojawiających się w raportach post-marketingowych (PRAC 2021).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informację na temat 955 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem preparatu Kaftrio® (dane do 21 maja 2022 r.). Do najczęstszych (przedstawiono 5 najczęstszych kategorii zdarzeń) należały: zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 221; 23,1%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 157; 16,4%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 146; 15,3%), badania diagnostyczne (n = 144; 15,1%) oraz zaburzenia psychiatryczne (n = 128; 13,4%) (*EudraVigilance* 2022).

W bazie *VigiAccess™* (stan na 22 maja 2022 roku), prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 8112 chorych otrzymujących ELX/TEZ/IVA (w bazie dostępne informacje dotyczyły substancji wchodzących w skład preparatu, a nie samego preparatu Kaftrio®). Najwięcej zgłoszeń (5 najczęstszych kategorii) dotyczyło kategorii: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 1743; 21,5%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 1739; 21,4%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 1476; 18,2%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 1468; 18,1%) oraz badania diagnostyczne (n = 1392; 17,2%) (*VigiAccess* 2022).

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 31 marca 2022 roku) odnotowano łącznie 6453 przypadki zdarzeń niepożądanych dotyczących preparatu Trikafta (nazwa preparatu zawierającego

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor stosowana na rynku amerykańskim), w tym 1951 (30,2%) przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 75 (3,8%) zgony. Do najczęstszych (5 najczęstszych) kategorii zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu leku Trikafta, należały: zaburzenia żołądka i jelit (n = 1498; 23,2%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 1495; 23,2%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 1342; 20,8%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 1171; 18,1%) oraz badania diagnostyczne (n = 1087; 16,8%) (FDA 2022).

Ocenę bezpieczeństwa wykonano 26 kwietnia 2022 roku.

22 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających preparat Kaftrio® w populacji chorych z mukowiscydozą w wieku > 6 lat, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę „((elxacaftor OR VX-445) AND (tezacaftor OR VX-661) AND (ivacaftor OR VX-770)) OR kaftrio OR trikafta” i uzyskano odpowiednio 47 oraz 22 trafień w bazie clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu. Wyszukiwanie przeprowadzono 25 maja 2022 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 21 badań spełniających przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 234. Badania w toku oceniające skojarzenie ELX/TEZ/IVA w populacji chorych z mukowiscydozą.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT04602468 RECOVER	Real World Clinical Outcomes With Novel Modulator Therapy Combinations in People With CF (RECOVER)	Metodyka: jednoramienne badanie interwencyjne fazy 4, z pojedynczym zaślepieniem (pacjent), rzeczywista praktyka kliniczna Cel: ocena klinicznego wpływu produktu Kaftrio na kluczowe wyniki kliniczne u chorych na mukowiscydozę w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w wieku ≥6 lat (pacjenci w wieku 6-11 lat będą włączani po zatwierdzeniu licencji produktu Kaftrio i finansowania w tej grupie wiekowej)	Rozpoczęcie: 3 września 2020 Zakończenie: 1 lipca 2024 (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego: 1 grudnia 2023) Liczba uczestników: 237 Sponsor: Royal College of Surgeons, Ireland Status: w toku, trwa rekrutacja pacjentów
NCT04969224 EudraCT: 2021-001628-16 VX20-445-126	A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Effects of Elxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Cough and Physical Activity in	Metodyka: jednoramienne badanie interwencyjne fazy 3, bez zaślepienia	Rozpoczęcie: 12 październik 2021

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
	Cystic Fibrosis Subjects 12 Years of Age and Older Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF)	Cel: ocena wpływu terapii ELX/TEZ/IVA+IVA na nasilenie kaszlu i aktywność fizyczną u chorych na mukowiscydozę będących heterozygotami z mutacją F508del i mutacją funkcji rezydualnej (genotyp F/MF), w wieku ≥ 12 lat	Zakończenie: wrzesień 2022 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego: sierpień 2022) Liczba uczestników: 100 Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated Status: w toku, trwa rekrutacja pacjentów
NCT05111145 EudraCT: 2020-004885-21 VX20-445-121	A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis	Metodyka: prospektywne eksperymentalne badanie jednoramienne fazy 3b, bez zaślepienia Cel: ocena bezpieczeństwa i tolerancji terapii ELX/TEZ/IVA+IVA u chorych na mukowiscydozę w wieku ≥ 12 lat, którzy ukończyli leczenie w badaniach VX19-445-117 (NCT04599465) lub VX20-445-126 (NCT04969224)	Rozpoczęcie: 14 stycznia 2022 Zakończenie: październik 2023 Liczba uczestników: 195 Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated Status: rekrutacja na zaproszenie
NCT04056702	Impact of Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor Triple Combination CFTR Therapy on Sinus Disease: Quantitative Sinus Computed Tomography, Patient Reported Outcomes and Cellular and Molecular Changes	Metodyka: prospektywne badanie obserwacyjne Cel: ocena wpływu terapii ELX/TEZ/IVA na objawy choroby zatok związanej z mukowiscydozą u chorych na mukowiscydozę z towarzyszącym przewlekłym zapaleniem zatok, w wieku ≥ 18 lat	Rozpoczęcie: 5 września 2019 Zakończenie: lipiec 2022 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego: lipiec 2021) Liczba uczestników: 31 Sponsor: Jennifer Taylor-Coussar Status: w toku, trwa rekrutacja pacjentów
NCT05153317 EudraCT: 2020-002239-31 VX20-445-112	A Phase 3 Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 2 Years and Older	Metodyka: jednoramienne badanie interwencyjne fazy 3, bez zaślepienia Cel: ocena długoterminowego bezpieczeństwa, tolerancji, skuteczności i farmakokinetyki terapii ELX/TEZ/IVA+IVA u chorych na mukowiscydozę, w wieku ≥ 2 lat, którzy ukończyli leczenie w badaniu VX20-445-111 Part B (NCT04537793)	Rozpoczęcie: 17 stycznia 2022 Zakończenie: kwiecień 2026 Liczba uczestników: 70 Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated Status: rekrutacja na zaproszenie
NCT05279040	Long-term Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (Trikafta) on Exertional Symptoms, Exercise Performance, Ventilatory Responses, and Body Composition in Adults With Cystic Fibrosis	Metodyka: prospektywne badanie obserwacyjne, seria przypadków (<i>Case-Only</i>) Cel: długoterminowa ocena objawów wysiłkowych, wydajności ćwiczeń, reakcji oddechowych i składu ciała u dorosłych chorych na	Rozpoczęcie: 10 listopad 2021 Zakończenie: grudzień 2025 Liczba uczestników: 20 Sponsor: University of British Columbia Status: w toku, trwa rekrutacja pacjentów

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
		mukowiscydozę z mutacją <i>F508del</i> na przynajmniej jednym allelu, w wieku ≥ 19 lat, podczas terapii ELX/TEZ/IVA (Trikafta)	
NCT04038047 <i>PROMISE</i>	A Prospective Study to Evaluate Biological and Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function (The PROMISE Study)	Metodyka: wieloośrodkowe, prospektywne obserwacyjne, badanie kohortowe Cel: ocena efektywności klinicznej terapii skojarzonej ELX/TEZ/IVA u chorych na mukowiscydozę, z mutacją <i>F508del</i> na przynajmniej jednym allelu, w wieku ≥ 12 lat	Rozpoczęcie: 22 październik 2019 r. Zakończenie: 30 wrzesień 2022 r. Liczba uczestników: 490 Sponsor: David Nichols, MD, Cystic Fibrosis Foundation Status: w toku, nie rekrutuje pacjentów
NCT04613128 <i>PROMISE Pediatric</i>	A Prospective Study to Evaluate Biological and Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function (the PROMISE Pediatric 6 to 11 Years Old Study)	Metodyka: wieloośrodkowe, prospektywne obserwacyjne, badanie kohortowe Cel: ocena efektywności klinicznej terapii skojarzonej ELX/TEZ/IVA u chorych na mukowiscydozę, z mutacją <i>F508del</i> na przynajmniej jednym allelu, w wieku 6-11 lat	Rozpoczęcie: 11 czerwiec 2021 r. Zakończenie: 1 lipiec 2023 r. Liczba uczestników: 180 Sponsor: David Nichols, MD, Cystic Fibrosis Foundation Status: w toku, trwa rekrutacja pacjentów
NCT03506061	iPS Cell Response to CFTR Modulators: Study of Trikafta in CF Patients Carrying Partial Function Mutations	Metodyka: jednoramienne badanie eksperymentalne fazy 2 Cel: ocena skuteczności leku Trikafta w poprawie parametrów czynności płuc oraz ocena odpowiedzi komórek iPS na terapię tym preparatem u chorych na mukowiscydozę w wieku ≥ 12 lat	Rozpoczęcie: 4 wrzesień 2019 r. Zakończenie: maj 2023 r. Liczba uczestników: 42 Sponsor: Emory University, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Status: w toku, trwa rekrutacja pacjentów
NCT04353817 EudraCT: 2019-003554-86 VX19-445-116 <i>GALILEO</i>	A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age Who Are Heterozygous for the <i>F508del</i> Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF)	Metodyka: randomizowane badanie fazy 3, w układzie grup równoległych, z podwójnym zaślepieniem (pacjenci, opiekunowie, badacze, osoby oceniające wyniki) Cel: ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania terapii ELX/TEZ/IVA+IVA w porównaniu do placebo u chorych na mukowiscydozę w wieku 6-11 lat, będących heterozygotami z mutacją <i>F508del</i> (genotyp F/MF)	Rozpoczęcie: 19 styczeń 2020 r. Zakończenie: 17 maj 2021 r. Liczba uczestników: 121 Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated Status: badanie zakończone, nie opublikowano wyników
NCT04545515 EudraCT: 2020-001404-42 VX20-445-119	A Phase 3b Open-Label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of	Metodyka: badanie jednoramienne, eksperymentalne fazy 3b	Rozpoczęcie: 11 styczeń 2021 r.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację *F508del* genu CFTR

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
	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)	Cel: długoterminowa ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania terapii ELX/TEZ/IVA+IVA u chorych na mukowiscydozę w wieku ≥6 lat, którzy ukończyli badanie VX19-445-116 (NCT04353817, GALILEO)	Zakończenie: kwiecień 2023 r. Liczba uczestników: 120 Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated Status: badanie aktywne, nie rekrutuje pacjentów
NCT04362761 EudraCT: 2019-003455-11 VX19-445-115	A Phase 3b Open-label Extension Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects	Metodyka: badanie jednoramienne, eksperymentalne fazy 3, bez zaślepienia Cel: długoterminowa ocena bezpieczeństwa stosowania terapii ELX/TEZ/IVA+IVA u chorych na mukowiscydozę będących homozygotami z mutacją F508del, w wieku ≥12 lat, którzy ukończyli leczenie w badaniu VX18-445-109 (KEPLER)	Rozpoczęcie: 4 maja 2020 r. Zakończenie: czerwiec 2022 r. Liczba uczestników: 172 Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated Status: badanie aktywne, nie rekrutuje pacjentów
NCT04599465 EudraCT: 2020-003170-44 VX19-445-117	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 fazy 3, bez zaślepienia Cel: ocena wpływu terapii ELX/TEZ/IVA+IVA na tolerancję glukozy u chorych z mukowiscydozą i nieprawidłowym metabolizmem glukozy, będących heterozygotami z mutacją F508del i mutacją funkcji rezydualnej (genotyp F/MF), w wieku ≥12 lat	Rozpoczęcie: 18 styczeń 2021 r. Zakończenie: czerwiec 2022 r. (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego: maj 2022 r.) Liczba uczestników: 69 Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated Status: badanie aktywne, nie rekrutuje pacjentów
NCT04043806 EudraCT: 2018-004652-38 VX18-445-113	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 fazy 3, bez zaślepienia Cel: długoterminowa ocena bezpieczeństwa stosowania terapii ELX/TEZ/IVA+IVA u chorych na mukowiscydozę, w wieku ≥12 lat, aktualnie biorących udział w badaniu VX17-659-105 (NCT03447262)	Rozpoczęcie: 9 sierpnia 2019 r. Zakończenie: maj 2022 r. Liczba uczestników: 458 Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated Status: badanie aktywne, nie rekrutuje pacjentów
NCT04183790 EudraCT: 2019-001827-11 VX19-445-107	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445/TEZ/IVA Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older	Metodyka: badanie jednoramienne, eksperymentalne fazy 3, bez zaślepienia Cel: długoterminowa ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania terapii ELX/TEZ/IVA+IVA u chorych na mukowiscydozę w wieku ≥6 lat, którzy ukończyli leczenie w	Rozpoczęcie: 17 luty 2020 r. Zakończenie: kwiecień 2024 r. Liczba uczestników: 64 Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated Status: badanie aktywne, nie rekrutuje pacjentów

Kaftrio® + Kalydeco®
(elexacaftor/tezacaftor/iwacaftor
+ iwacaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
		badaniu VX18-445-106 Part B (NCT03691779)	
NCT04058210	VX-445/TEZ/IVA Triple Combination Expanded Access Program for Patients 12 Years of Age and Older With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for F508del and a Minimal Function CFTR Mutation	Metodyka: program rozszerzonego dostępu do leku Cel: umożliwienie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA chorym na mukowiscydozę w „krytycznej potrzebie”, będących heterozygotami z mutacją <i>F508del</i> i mutacją funkcji rezydualnej (genotyp F/MF), w wieku ≥ 12 lat	Rozpoczęcie: bd. Zakończenie: bd. Liczba uczestników: bd. Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated Status: zatwierdzone do użytku publicznego przez FDA
NCT04058366 EudraCT: 2019-000833-37 VX18-445-110	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 fazy 3, bez zaślepienia Cel: długoterminowa ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania terapii ELX/TEZ/IVA+IVA u chorych na mukowiscydozę, będących heterozygotami z mutacją <i>F508del</i> i mutacją bramkującą lub funkcji rezydualnej (genotyp F/G lub F/RF), którzy ukończyli leczenie w badaniu VX18-445-104	Rozpoczęcie: 5 grudnia 2019 r. Zakończenie: sierpień 2022 r. Liczba uczestników: 251 Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated Status: badanie aktywne, nie rekrutuje pacjentów
NCT03525574 EudraCT: 2018-000185-11 VX17-445-105	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 fazy 3, bez zaślepienia Cel: długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii ELX/TEZ/IVA u chorych na mukowiscydozę, będących homozygotami lub heterozygotami dla mutacji <i>F508del</i> , w wieku ≥ 12 lat, którzy ukończyli leczenie w podstawowym badaniu	Rozpoczęcie: 9 października 2018 r. Zakończenie: styczeń 2023 r. Liczba uczestników: 507 Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated Status: badanie aktywne, nie rekrutuje pacjentów
NCT04702360	ELX/TEZ/IVA Expanded Access Program for Patients 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis Who Have At Least One F508del Mutation	Metodyka: program rozszerzonego dostępu do leku Cel: umożliwienie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA chorym na mukowiscydozę w „krytycznej potrzebie”, z mutacją <i>F508del</i> przynajmniej na jednym allelu, w wieku 6-11 lat	Rozpoczęcie: bd. Zakończenie: bd. Liczba uczestników: bd. Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated Status: zatwierdzone do użytku publicznego przez FDA
NCT05033080 EudraCT: 2021-000712-31 VX20-121-102	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-121 Combination Therapy in Subjects With	Metodyka: randomizowane badanie fazy 3, w układzie grup równoległych, z podwójnym zaślepieniem (pacjenci,	Rozpoczęcie: 14 września 2021 Zakończenie: styczeń 2024 (zakończenie zbierania danych)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
	Cystic Fibrosis (CF) Who Are Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation (F/MF)	<p>opiekunowie, badacze, osoby oceniające wyniki)</p> <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii ELX/TEZ/IVA+IVA w porównaniu do VX-121/TEZ/D-IVA u chorych na mukowiscydozę będących heterozygotami z mutacją <i>F508del</i> i mutacją funkcji rezydualnej (genotyp F/MF), w wieku ≥ 12 lat</p>	<p>dla głównego punktu końcowego: czerwiec 2023)</p> <p>Liczba uczestników: 400</p> <p>Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated</p> <p>Status: w toku, trwa rekrutacja</p>
<p>NCT05076149 EudraCT: 2021-000694-85 VX20-121-103</p>	<p>A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for F508del, Heterozygous for F508del and a Gating (F/G) or Residual Function (F/RF) Mutation, or Have At Least 1 Other Triple Combination Responsive CFTR Mutation and No F508del Mutation</p>	<p>Metodyka: randomizowane badanie fazy 3, w układzie grup równoległych, z podwójnym zaślepieniem (pacjenci, opiekunowie, badacze, osoby oceniające wyniki)</p> <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii ELX/TEZ/IVA+IVA w porównaniu do VX-121/TEZ/D-IVA u chorych na mukowiscydozę będących homozygotami dla mutacji <i>F508del</i> (genotyp F/F), heterozygotami z mutacją <i>F508del</i> i mutacją bramkującą (genotyp F/G) lub funkcji rezydualnej (genotyp F/RF) lub posiadających ≥ 1 inną mutację genu CFTR odpowiadającą na terapię trójskładnikową i brak mutacji <i>F508del</i>, w wieku ≥ 12 lat</p>	<p>Rozpoczęcie: 27 październik 2021</p> <p>Zakończenie: luty 2024 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego: lipiec 2023)</p> <p>Liczba uczestników: 550</p> <p>Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated</p> <p>Status: w toku, trwa rekrutacja</p>

23 Podsumowanie wyników

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 10 przeglądów systematycznych, w których przedstawiono informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC u chorych z mukowiscydozą, z co najmniej jedną mutacją F508del genu CFTR: *Bailey 2021*, *Dagenais 2020*, *Gramegna 2020*, *Guerra 2020*, *Johnson 2020*, *Krajewska 2022*, *McElvaney 2018*, *Southern 2020*, *Tice 2021* i *Zaher 2021*. Ogółem, w analizowanych przeglądach w większości przypadków ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC u chorych z mukowiscydozą oparto na wynikach badań z randomizacją *Middleton 2019*, *Heijerman 2019* i *Keating 2018* w populacji F/MF lub F/F, zidentyfikowanych i uwzględnionych w niniejszej analizie. W opisywanych przeglądach podkreślano istotną wyższość terapii trójskładnikowej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC względem rozpatrywanych komparatorów u chorych na mukowiscydozę. 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.

23.1 Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs Placebo + IVA + TEZ + SoC; populacja homozygot F/F w wieku ≥ 12 lat – porównanie bezpośrednie

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 3 próby kliniczne z randomizacją, porównujące terapię trójelkową ELX/TEZ/IVA z terapią dwulekową TEZ/IVA, w populacji o genotypie F/F oraz wieku przynajmniej 12 lat: *AURORA F/F (VX17-445-103)*, publikacja *Heijerman 2019*, *Keating 2018* (publikacja *Keating 2018*) oraz *KEPLER (VX18-445-109)*, publikacja *Sutharsan 2021*). Wszystkie odnalezione badania były wieloośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, przy czym badania *AURORA F/F* oraz *KEPLER* były próbami klinicznymi III fazy, natomiast badanie *Keating 2018* – próbą kliniczną II fazy.

W każdym z badań przez pierwsze 4 tygodnie pacjenci otrzymywali terapię dwulekową TEZ/IVA, aby zapewnić podobne początkowe warunki badania, a następnie pacjentów leczono przydzieloną terapią przez 4 tygodnie (badania *AURORA F/F* oraz *Keating 2018*) lub 24 tygodnie (*KEPLER*). Po zakończeniu leczenia pacjenci obserwowani byli jeszcze przez dodatkowe 4 tygodnie w kierunku oceny bezpieczeństwa.

Badania *AURORA F/F* oraz *KEPLER* były stosunkowo dużymi próbami, uwzględniając odpowiednio 107 oraz 175 pacjentów, natomiast w próbie *Keating 2018* uwzględniono jedynie 28 chorych, przy czym w

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

grupie kontrolnej (terapii dwulekowej TEZ/IVA) – jedynie 7 chorych. Średni wiek pacjentów uwzględnionych w poszczególnych ramionach ocenianych badań był zbliżony i mieścił się w granicach około 28-30 lat, pomimo różnic w kryteriach włączenia pacjentów względem wieku – w próbach *AURORA F/F* oraz *KEPLER* uwzględniono pacjentów w wieku 12 lat lub więcej, natomiast w badaniu *Keating 2018* uwzględniono dorosłych chorych (18 lat lub więcej). W badaniach *AURORA F/F* oraz *KEPLER* udział osób poszczególnych płci był dobrze zbalansowany pomiędzy grupami – jedynie w próbie *Keating 2018*, gdzie grupa kontrolna była bardzo mało liczna (7 osób), obserwowano znaczne dysproporcje w odsetku pacjentów płci męskiej: 57% vs 86%.

Skuteczność kliniczna

Jakość życia - kwestionariusz CFQ-R (*Cystic Fibrosis Questionnaire Revised*) – domena oddechowa. W próbach *AURORA F/F* i *KEPLER* 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.

Metaanaliza wszystkich trzech 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.

Wydolność płuc – bezwzględna zmiana odsetka należnej wartości FEV1 (ppFEV1). We wszystkich analizowanych badaniach odnotowano istotnie 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 na poprawę ppFEV1 wykazała także metaanaliza danych uwzględnionych badań – MD = 10,16 p.p. (95% CI: 8,64; 11,67), $p < 0,0001$.

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 = 17,80 p.p. (95% CI: 6,66; 28,94), p = 0,0017.

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 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.

Wydolność płuc – względna zmiana [%] wartości FEV1 [litry]. W badaniu *Keating 2018* odnotowano istotne zwiększenie procentowej (względnej) zmiany wartości FEV1 od wartości wyjściowej, w porównaniu do zmiany obserwowanej w grupie kontrolnej; MD = 18,69 p.p. (95% CI: 8,46; 28,92), p = 0,0003.

Infekcyjne zaostrzenia płucne (ogółem i ciężkie). Tylko w badaniu *KEPLER* ryzyko wystąpienia takich zaostrzeń płucnych było istotnie, o 72% niższe podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do terapii PBO+TEZ/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. W badaniu *AURORA F/F* 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.

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).

Wskaźnik BMI. W obu badaniach oceniających ten punkt końcowy (*AURORA F/F*, *KEPLER*) obserwowano zwiększenie wskaźnika BMI, ale efekt (z uwagi na dłuższy okres obserwacji) był wyższy w badaniu *KEPLER* (1,44 vs 0,60).

Metaanaliza danych z obu badań również wskazywała na istotne zwiększenie wskaźnika BMI po zastosowaniu terapii trójelkowej, w porównaniu do terapii dwulekowej: MD = 1,00 (95% CI: 0,18; 1,83), p = 0,0167.

Masa ciała. U chorych leczonych ELX/TEZ/IVA+IVA w porównaniu do SoC w badaniu *AURORA F/F* odnotowano znamienne zwiększenie masy ciała, o 1,6 kg (95% CI: 1,0; 2,1), $p < 0,0001$.

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+TEZ/IVA+SoC – w badaniu *AURORA F/F* 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), $p < 0,0001$. Różnica względem grupy kontrolnej w badaniu *KEPLER* wyniosła natomiast -42,8 (95% CI: -46,2; -39,3) mmol/l, $p < 0,0001$.

Wnioskowanie to potwierdziła metaanaliza danych z obu badań – MD = -44,38 mmol/l (95% CI: -46,11; -40,64), $p < 0,0001$.

Zestawienie tabelaryczne wyników, z uwzględnieniem kategorii i wagi punktów końcowych. Wyniki oceny skuteczności klinicznej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ+IVA+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 235. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – skuteczność kliniczna; populacja F/F ≥ 12 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ+IVA+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.	4 – 24 tyg.	3	MD = 16,40 (13,11; 19,69) pkt
Jakość życia – CFQ-R, funkcjonowanie fizyczne; zmiana bezwzględna	Istotny klinicznie, krytyczny	nie określono	4 tyg.	1	MD = 11,8 (6,5; 17,0) pkt
Jakość życia – CFQ-R, witalność; zmiana bezwzględna	Istotny klinicznie, krytyczny	nie określono	4 tyg.	1	MD = 12,5 (6,0; 19,0) pkt
Jakość życia – CFQ-R, funkcjonowanie emocjonalne; zmiana bezwzględna	Istotny klinicznie, krytyczny	nie określono	4 tyg.	1	MD = 1,8 (-1,4; 5,1) pkt
Jakość życia – CFQ-R, obraz ciała; zmiana bezwzględna	Istotny klinicznie, krytyczny	nie określono	4 tyg.	1	MD = 2,4 (-1,7; 6,6) pkt
Jakość życia – CFQ-R, problemy żywieniowe; zmiana bezwzględna	Istotny klinicznie, krytyczny	nie określono	4 tyg.	1	MD = 6,8 (1,3; 12,4) pkt
Jakość życia – CFQ-R, obciążenie terapią; zmiana bezwzględna	Istotny klinicznie, krytyczny	nie określono	4 tyg.	1	MD = 3,4 (-2,0; 8,7) pkt

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Punkt końcowy	Kategoria i waga wyniku	MCID	Okres obserwacji	Liczba badań	Wynik* (95% CI)
Jakość życia – CFQ-R, postrzeganie stanu zdrowia; zmiana bezwzględna	Istotny klinicznie, krytyczny	nie określono	4 tyg.	1	MD = 9,5 (3,6; 15,4) pkt
Jakość życia – CFQ-R, masa ciała; zmiana bezwzględna	Istotny klinicznie, krytyczny	nie określono	4 tyg.	1	MD = 12,5 (4,1; 20,9) pkt
Jakość życia – CFQ-R, funkcjonowanie układu pokarmowego; zmiana bezwzględna	Istotny klinicznie, krytyczny	nie określono	4 tyg.	1	MD = 0,9 (-5,1; 6,9) pkt
Jakość życia – CFQ-R, pełnienie ról społecznych; zmiana bezwzględna	Istotny klinicznie, krytyczny	nie określono	4 tyg.	1	MD = 6,0 (1,1; 10,9) pkt
Jakość życia – CFQ-R, funkcjonowanie społeczne; zmiana bezwzględna	Istotny klinicznie, krytyczny	nie określono	4 tyg.	1	MD = 5,4 (1,2; 9,6) pkt
ppFEV1, zmiana bezwzględna	Związany ze śmiertelnością**, krytyczny	nie określono†	4 – 24 tyg.	3	MD = 10,16 (8,64; 11,67) p.p.
ppFEV1, zmiana względna	Związany ze śmiertelnością**, krytyczny	nie określono†	29 dni	1	MD = 17,80 (6,66; 28,94) p.p.
FEV1, zmiana bezwzględna	Związany ze śmiertelnością**, krytyczny	nie określono	29 dni	1	MD = 0,46 (0,26; 0,66) l
FEV1, zmiana względna	Związany ze śmiertelnością**, krytyczny	nie określono	29 dni	1	MD = 18,69 (8,46; 28,92) p.p.
Infekcyjne zaostrzenie płucne – ryzyko wystąpienia#	Istotny klinicznie, krytyczny^^	nd.	4 – 24 tyg. (+ dodatkowe 4 tyg. obserwacji w kierunku bezpieczeństwa po zakończeniu leczenia)	3	RR = 0,31 (0,18; 0,55), NNT = 6 (4; 9)
BMI, zmiana bezwzględna – ogółem	Związany ze śmiertelnością††, ważny	0,3 kg/m ²	4 – 24 tyg.	2	MD = 1,00 (0,18; 1,83) kg/m²
Masa ciała, zmiana bezwzględna	Związany ze śmiertelnością††, ważny	nie określono	24 tyg.	1	MD = 1,6 (1,0; 2,1) kg
Stężenie jonów chlorkowych w pocie, zmiana bezwzględna	Związany z predyktorem śmiertelności##, ważny	nie określono	4 – 24 tyg.	2	MD = -44,30 (-48,86; -39,75) 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 (17/17) 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, Ramos 2021, Rosenfeld 1997, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015, Stephenson 2017, Taylor-Robinson 2020; za: APD Kaftrio 2022);

^ 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 2022);

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del 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 2022*);
- †† wskaźniki stanu odżywienia (BMI, masa ciała, wskaźnik z-score masy ciała dla wieku) stanowiły istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności w 12 na 17 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, Ramos 2021, Schechter 2020, Stephenson 2015, Stephenson 2017; za: APD Kaftrio 2022*);
- # 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 2022*)

Ogółem, w 16 na 20 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, 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 *AURORA F/F* miała charakter łagodny lub umiarkowany (58%-61% w obu grupach). Także w badaniu *Keating 2018* AEs o łagodnym i umiarkowanym nasileniu stanowiły większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych (79%), podobnie jak w badaniu *KEPLER* (77%-84%).

Biorąc pod uwagę ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych, tylko w jednej z analizowanych prób (*KEPLER*) 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.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

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 *KEPLER* 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). Odmienne 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 *KEPLER* 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 *AURORA F/F* i *KEPLER*, 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).

Zestawienie tabelaryczne wyników. Wyniki oceny bezpieczeństwa ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+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 236. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – bezpieczeństwo; populacja F/F ≥12 lat; 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.	3	RR = 0,97 (0,87; 1,08)
AEs, ciężkie	4 – 24 tyg.	2	RR = 0,42 (0,19; 0,96), NNT = 16 (9; 546)
AEs, prowadzące do zakończenia leczenia	4 – 24 tyg.	2	RR = 0,43 (0,07; 2,55)
AEs, łagodne nasilenie	4 – 24 tyg.	3	RR = 1,08 (0,85; 1,36)
AEs, umiarkowane nasilenie	4 – 24 tyg.	3	RR = 0,83 (0,56; 1,22)
AEs, 3 lub 4 stopień nasilenia (poważne)	4 – 24 tyg.	3	RR = 0,80 (0,33; 1,94),
AEs ciężkie związane z leczeniem	24 tyg.	1	RR = 2,84 (0,12; 68,17)
AEs związane z leczeniem	24 tyg.	1	RR = 1,26 (0,58; 2,74)
AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia	4 – 24 tyg.	1	RR = 1,01 (0,20; 5,12),
Kaszel	4 – 24 tyg.	3	RR = 1,07 (0,35; 3,25),
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła	4 – 24 tyg.	3	RR = 1,30 (0,72; 2,35)
Ból jamy ustnej i gardła	4 – 24 tyg.	3	RR = 1,78 (0,82; 3,87)
Ból głowy	4 – 24 tyg.	3	RR = 1,17 (0,73; 1,89),

Punkt końcowy	Okres obserwacji [#]	Liczba badań	Wynik* (95% CI)
Krwiopłucie	4 – 24 tyg.	3	RR = 0,53 (0,21; 1,33)
Zwiększona objętość płwociny	4 – 24 tyg.	2	RR = 1,38 (0,15; 12,61)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	4 – 24 tyg.	2	RR = 1,84 (0,76; 4,47)
Wysypka	4 – 24 tyg.	2	RR = 3,22 (1,08; 9,59), NNH = 16 (9; 114)
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	4 – 24 tyg.	2	RR = 3,95 (0,86; 18,15),
Wzrost stężenia kinazy kreatynowej we krwi	4 – 24 tyg.	2	RR = 2,36 (0,56; 9,95)
Biegunka	24 tyg.	1	RR = 1,16 (0,44; 3,05)
Aktywność AST lub ALT > 3× GGN	4 tyg.	1	RR = 8,52 (0,47; 154,42)
Aktywność AST lub ALT > 5× GGN	4 tyg.	1	RR = 4,73 (0,23; 96,30)
Aktywność AST lub ALT > 1× i ≤3× GGN	4 tyg.	1	RR = 0,67 (0,15; 2,89)
Aktywność AST lub ALT > 3× i ≤5× GGN	4 tyg.	1	RR = 0,67 (0,07; 6,28)
Aktywność AST lub ALT > 8× i ≤20× GGN	4 tyg.	1	RR = 1,09 (0,05; 24,13)
Aktywność ALT > 1× i ≤3 × GGN	4 tyg.	1	RR = 0,12 (0,01; 2,68)
Aktywność ALT > 3× i ≤5× GGN	4 tyg.	1	RR = 0,50 (0,10; 2,41)
Aktywność AST > 1× i ≤3× GGN	4 tyg.	1	RR = 0,33 (0,02; 4,65)
Aktywność AST > 3× i ≤5× GGN	4 tyg.	1	RR = 1,82 (0,10; 33,93)
Aktywność AST > 8× i ≤20× GGN	4 tyg.	1	RR = 1,09 (0,05; 24,13)
Stężenie bilirubiny całkowitej > 1× i ≤1,5× GGN	4 tyg.	1	RR = 2,55 (0,15; 44,03)
Stężenie bilirubiny całkowitej > 1,5× i ≤2× GGN	4 tyg.	1	RR = 1,09 (0,05; 24,13)
Stężenie bilirubiny całkowitej > 2× i ≤3× GGN	4 tyg.	1	RR = 0,12 (0,01; 2,68)
Gorączka	4 tyg.	1	RR = 1,00 (0,12; 8,13)
Nudności	4 tyg.	1	RR = 0,33 (0,02; 4,65)
Zmęczenie	4 tyg.	1	RR = 3,27 (0,20; 54,22)
Wzrost aktywności AST	4 tyg.	1	RR = 2,55 (0,15; 44,03)
Nieprawidłowe oddychanie (<i>respiration abnormal</i>)	4 tyg.	1	RR = 1,82 (0,10; 33,93)
Wodnisty wyciek z nosa (<i>rhinorrhoea</i>)	4 tyg.	1	RR = 1,09 (0,05; 24,13)

* 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 2 na 39 parametrach bezpieczeństwa ocenionych w populacji F/F wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (zastosowanie ocenianej terapii zmniejszało ryzyko wystąpienia AEs, m.in. ciężkich AEs), a tylko w 1 parametrze – na niekorzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (wysypka). Pozostałe oceniane różnice nie były statystycznie istotne.

23.2 Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs Placebo + SoC; populacja homozygot F/F w wieku ≥12 lat – 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): *AURORA F/F* (Heijerman 2019), *Keating 2018* oraz *KEPLER* (Sutharsan 2021). 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 wielośrodkowymi 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 *KEPLER*, 55 chorych w próbie *AURORA F/F*, i najmniej w próbie *Keating 2018* (n = 28). Natomiast w grupach kontrolnych liczebności wynosiły od 7 w *Keating 2018*, poprzez 52 w *AURORA F/F*, do 88 w *KEPLER*. 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 *AURORA F/F* oraz *Keating 2018*) lub 24 tygodnie (w badaniu *KEPLER*), 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 określaną jako PBO+TEZ/IVA+SoC). Po stronie ocenianej interwencji dane pochodziły z badań *AURORA F/F, Keating 2018* oraz *KEPLER*, 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.

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 *AURORA F/F, Keating 2018, KEPLER*);
- 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);

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 *AURORA F/F, Keating 2018, KEPLER*);
- 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);

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 *AURORA F/F*);
- 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 *AURORA F/F, Keating 2018, KEPLER*);
- 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 = 1,00 kg/m² (95% CI: 0,18; 1,83), wynik istotny statystycznie i istotny klinicznie na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (metaanaliza badań *AURORA F/F* oraz *KEPLER*);
- 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 = 1,06 kg/m² (95% CI: 0,23; 1,90), wynik istotny statystycznie i istotny klinicznie, na korzyść terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (porównanie pośrednie);**

Stężenie jonów chlorkowych w pocie:

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: MD = -44,38 mmol/l (95% CI: -46,11; -40,64), wynik istotny statystycznie na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (metaanaliza badań *AURORA F/F*, *Keating 2018*, *KEPLER*);
- 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 = -51,40 mmol/l (95% CI: -56,88; -45,91), wynik istotny statystycznie, na korzyść terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (porównanie pośrednie);**

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 237. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – skuteczność kliniczna; populacja F/F ≥ 12 lat; 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.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Punkt końcowy	Kategoria i waga wyniku	MCID	Okres obserwacji	Liczba badań	Wynik* (95% CI)
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.	2 vs 1	MD = 1,06 (0,23; 1,90) kg/m²
Stężenie jonów chlorkowych w pocie, zmiana bezwzględna	Związany z predyktorem śmiertelności ^{###} , ważny	nie określono	Do 24 tyg.	2 vs 2	MD = -51,40 (-56,88; -45,91) 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 (17/17) 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, Ramos 2021, Rosenfeld 1997, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015, Stephenson 2017, Taylor-Robinson 2020; za: APD Kaftrio 2022);

[^] 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 2022);

⁺ 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 2022);

⁺⁺ wskaźniki stanu odżywienia (BMI, masa ciała, wskaźnik z-score masy ciała dla wieku) stanowiły istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności w 12 na 17 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, Ramos 2021, Schechter 2020, Stephenson 2015, Stephenson 2017; za: APD Kaftrio 2022);

[#] 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 2022)

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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

życia, zaostrzenia 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 *AURORA F/F, Keating 2018, KEPLER*);
- 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 *AURORA F/F*);
- 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 *AURORA F/F, Keating 2018, KEPLER*);

- 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 *AURORA F/F*);
- 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*, *KEPLER*);
- 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 = 1,01 (95% CI: 0,20; 5,12), wynik nieistotny statystycznie (metaanaliza badań *Keating 2018* i *KEPLER*);
- 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 = 0,34 (95% CI: 0,04; 2,72), wynik nieistotny statystycznie** (porównanie pośrednie).

AEs o łagodnym nasileniu:

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: RR = 1,08 (95% CI: 0,85; 1,36), wynik nieistotny statystycznie (metaanaliza badań *AURORA F/F, Keating 2018, KEPLER*);
- 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 = 1,19 (95% CI: 0,88; 1,61), wynik nieistotny statystycznie (porównanie pośrednie).**

AEs o umiarkowanym nasileniu:

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: RR = 0,83 (95% CI: 0,56; 1,22), wynik nieistotny statystycznie (metaanaliza badań *AURORA F/F, Keating 2018, KEPLER*);
- 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 = 0,69 (95% CI: 0,45; 1,06), 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 *AURORA F/F, Keating 2018 i KEPLER*);
- 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, krwioplucie, ból jamy ustnej i gardła, zmęczenie, nudności, biegunka, nieżyt nosa, wysypka, zwiększona aktywność ALT (w zakresie >3× GGN do ≤5× GGN), zwiększona aktywność AST (w zakresie >3× GGN do ≤5× GGN oraz >8× GGN), zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej (w zakresie >1,5× GGN do ≤2× GGN oraz >2× GGN do ≤3× 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 238. 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.	2 vs 2	RR = 0,34 (0,04; 10,97)
AEs, łagodne nasilenie	Do 24 tyg.	3 vs 2	RR = 1,19 (0,88; 1,61)
AEs, umiarkowane nasilenie	Do 24 tyg.	3 vs 2	RR = 0,69 (0,45; 1,06)
AEs, 3 lub 4 stopień nasilenia – poważne	Do 24 tyg.	3 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)
Krwioplucie	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)
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)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Punkt końcowy	Okres obserwacji [#]	Liczba badań	Wynik* (95% CI)
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 zmniejszało ryzyko wystąpienia ciężkich AEs). Pozostałe oceniane różnice nie były statystycznie istotne.

23.3 Kaftrio® + Kalydeco®; populacja homozygot F/F oraz heterozygot F/MF w wieku 6-11 lat

Badanie *AURORA 6-11 (VX-18-445-106, publikacja Zemanick 2021)* było jednoramienną, wieloośrodkową próbą kliniczną 3 fazy, prowadzoną bez zaślepienia, w której ocenie poddano pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku 6-11 lat oraz profilem genetycznym choroby F/F lub F/MF, otrzymujących terapię skojarzoną ELX/TEZ/IVA.

W części I badania uwzględniono 16 pacjentów, a głównym przedmiotem oceny były parametry farmakokinetyczne stosowanych leków, a także bezpieczeństwo terapii. Pierwszą część badania prowadzono w 6 ośrodkach w USA. Druga część badania objęła łącznie 66 pacjentów i była prowadzona w 21 ośrodkach ulokowanych w 5 krajach. Głównym punktem końcowym ocenianym w ramach 2 części była ocena bezpieczeństwa.

Ogółem, badanie (w drugiej części) uwzględniało w większości pacjentów płci żeńskiej (59,1%), w wieku średnio około 9 lat, wzroście około 134 cm oraz masie ciała średnio 30 kg – wartości te w niewielkim stopniu były mniejsze niż wartości w populacji ogólnej dla ludzi w tym wieku. Wyjściowa wartość FEV1 była obniżona w stosunku do należącej dla danej płci i wieku (stanowiła około 89% wartości należącej), ale odsetek pacjentów z ppFEV1 < 70% był niewielki (około 15%). Wyjściowa wartość stężenia chlorków w pocie wynosiła średnio około 102 mmol/l, natomiast wartość wskaźnika oczyszczania płuc LCI_{2,5} wynosiła

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

około 10 jednostek. Wyjściowy wynik oceny objawów oddechowych według kwestionariusza CFQ-R RD wynosił średnio 80 punktów.

Skuteczność kliniczna

W części I badania oceniano głównie parametry farmakokinetyczne stosowanej terapii w trakcie 2-tygodniowego leczenia. Średni czas ekspozycji pacjentów na ocenianą terapię wynosił 14,9 dni. Średnie geometryczne stężeń poszczególnych składników terapii (wraz z ich procentowymi współczynnikami zmienności, %CV) wynosiły: 2,86 (%CV: 47,7) µg/ml dla ELX, 1,06 (%CV: 34,4) µg/ml dla TEZ oraz 0,297 (%CV: 58,2) µg/ml. Średnie szczytowe (ang. *peak*) stężenie ocenianych leków wynosiło 6,13 (%CV: 24,8) µg/ml dla ELX, 6,93 (%CV: 28,3) µg/ml dla TEZ oraz 1,01 (%CV: 27,7) µg/ml dla IVA. Wartości pola pod krzywą stężenia leku w ciągu 24 godzin (dla ELX oraz TEZ), oraz w ciągu 12 godzin dla IVA wyniosły odpowiednio 107 (SD: 28,7) h× µg/ml, 58,4 (SD: 13,5) h× µg/ml oraz 8,12 (SD: 2,93) h× µg/ml.

W części II badania odnotowano następujące wyniki:

- **W populacji ogólnej:**
 - Zmiana ppFEV1 [p.p.]: **10,2 (7,9; 12,6), p < 0,001**
 - Zmiana wyniku CFQ-R RD [punkty]: **7,0 (4,7; 9,2), p < 0,001**
 - Zmiana LCl_{2,5} [jednostki]: **-1,71 (-2,11; -1,30), p < 0,001**
 - Zmiana zawartości chlorków w pocie [mmol/l]: **-60,9 (-63,7; -58,2), p < 0,001**
- **W populacji F/MF:**
 - Zmiana ppFEV1 [p.p.]: **9,1 (6,3; 11,9), p < 0,001**
 - Zmiana wyniku CFQ-R RD [punkty]: **6,9 (3,2; 10,6), p < 0,001**
 - Zmiana LCl_{2,5} [jednostki]: **-1,72 (-2,11; -1,33), p < 0,001**
 - Zmiana zawartości chlorków w pocie [mmol/l]: **-55,1 (-59,0; -51,2), p < 0,001**
- **W populacji F/F:**
 - Zmiana ppFEV1 [p.p.]: **11,2 (7,2; 15,2), p < 0,001**
 - Zmiana wyniku CFQ-R RD [punkty]: **7,0 (3,9; 10,1), p < 0,001**
 - Zmiana LCl_{2,5} [jednostki]: **-1,64 (-2,34; -0,94), p < 0,001**
 - Zmiana zawartości chlorków w pocie [mmol/l]: **-70,4 (-75,6; -65,3), p < 0,001**

W ramach oceny całej analizowanej populacji przedstawiono również wyniki oceny parametrów wskazujących na rozwój pacjenta, takich jak masa ciała, BMI, czy wzrost – w każdym z tych parametrów odnotowano istotną zmianę w stosunku do wartości wyjściowych, podobnie obserwowano istotne zmiany wskaźników wskazujących na różnice tych parametrów względem wartości populacyjnych, wskazujące na poprawę po zastosowaniu trójlekowego leczenia. W trakcie leczenia odnotowano 4 zdarzenia zaostrzeń płucnych u 4 (6,1%) pacjentów, co świadczyło o częstotści 0,12 zaostrzeń/pacjenta/rok.

Tabela 239. Podsumowanie najważniejszych wyników analizy klinicznej – skuteczność kliniczna; populacja F/MF i F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, 6-11 lat; badanie AURORA 6-11.

Punkt końcowy	Kategoria i waga wyniku	MCID	Okres obserwacji	Liczba badań	Średnia zmiana (95% CI)
Populacja ogółem (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC), n = 66					
ppFEV1, zmiana od wartości wyjściowej	Związany ze śmiertelnością [^] , krytyczny	nie określono [†]	24 tyg.	1	10,2 (7,9; 12,6), p < 0,001
Stężenie jonów chlorkowych w pocie, zmiana od wartości wyjściowej	Związany z predyktorem śmiertelności [#] , ważny	nie określono	24 tyg.	1	-60,9 (-63,7;-58,2), p < 0,001
Jakość życia – CFQ-R, domena oddechowa, zmiana od wartości wyjściowej	Istotny klinicznie, krytyczny	4 pkt.	24 tyg.	1	7,0 (4,7; 9,2), p < 0,001
LCl _{2,5}	brak danych	-	24 tyg.	1	-1,71 (-2,11;-1,30), p < 0,001
BMI, zmiana bezwzględna – ogółem	Związany ze śmiertelnością ^{††} , ważny	0,3 kg/m ²	24 tyg.	1	1,02 (0,76; 1,28), p < 0,001 SE: 0,13; N = 33
Populacja F/MF (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC), n = 37					
ppFEV1, zmiana od wartości wyjściowej	Związany ze śmiertelnością [^] , krytyczny	nie określono [†]	24 tyg.	1	9,1 (6,3; 11,9), p < 0,001
Stężenie jonów chlorkowych w pocie, zmiana od wartości wyjściowej	Związany z predyktorem śmiertelności [#] , ważny	nie określono	24 tyg.	1	-55,1 (-59,0;-51,2), p < 0,001
Jakość życia – CFQ-R, domena oddechowa, zmiana od wartości wyjściowej	Istotny klinicznie, krytyczny	4 pkt.	24 tyg.	1	6,9 (3,2; 10,6), p < 0,001
LCl _{2,5}	brak danych	-	24 tyg.	1	-1,72 (-2,11;-1,33), p < 0,001
Populacja F/F (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC), n = 29					
ppFEV1, zmiana od wartości wyjściowej	Związany ze śmiertelnością [^] , krytyczny	nie określono [†]	24 tyg.	1	11,2 (7,2; 15,2), p < 0,001
Stężenie jonów chlorkowych w pocie, zmiana od wartości wyjściowej	Związany z predyktorem śmiertelności [#] , ważny	nie określono	24 tyg.	1	-70,4 (-75,6;-65,3), p < 0,001

Punkt końcowy	Kategoria i waga wyniku	MCID	Okres obserwacji	Liczba badań	Średnia zmiana (95% CI)
Jakość życia – CFQ-R, domena oddechowa, zmiana od wartości wyjściowej	Istotny klinicznie, krytyczny	4 pkt.	24 tyg.	1	7,0 (3,9; 10,1), p < 0,001
LCl _{2,5}	brak danych	-	24 tyg.	1	-1,64 (-2,34;-0,94), p < 0,001

[^] wartość FEV1, w większości badań wyrażona jako odsetek wartości należnej (ppFEV1), stanowiła istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności we wszystkich (17/17) 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, Ramos 2021, Rosenfeld 1997, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015, Stephenson 2017, Taylor-Robinson 2020; za: APD Kaftrio 2022);

[#] 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 2022)

⁺ 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 2022);

czcionką **bold** oznaczono wyniki istotne statystycznie (p < 0,05), zielone tło oznacza wynik na korzyść, a czerwone – na niekorzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC;

^{††} wskaźniki stanu odżywienia (BMI, masa ciała, wskaźnik z-score masy ciała dla wieku) stanowiły istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności w 12 na 17 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, Ramos 2021, Schechter 2020, Stephenson 2015, Stephenson 2017; za: APD Kaftrio 2022).

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane odnotowano u większości pacjentów (98,5%), ale znaczna większość odnotowanych zdarzeń miała charakter od łagodnych do umiarkowanych – zdarzenia o ciężkim nasileniu (ang. *severe*) odnotowano tylko u 1 (1,5%) pacjenta, natomiast łagodne zdarzenia niepożądane występowały u 54,5% ocenianych pacjentów. Tylko w przypadku 4 (6,1%) pacjentów obserwowane zdarzenia niepożądane uznano za związane z leczeniem. Ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane odnotowano tylko u 1 (1,5%) pacjenta, natomiast w trakcie badania nie stwierdzono żadnego zgonu. Zakończenie leczenia z powodu AEs było konieczne u 1 (1,5%) pacjenta, natomiast u kolejnego konieczne było czasowe wstrzymanie terapii. Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych najczęściej obserwowano kaszel (42,4% pacjentów), ból głowy (24,2% pacjentów) oraz gorączkę (21,2%). Nieprawidłowości w aktywności enzymów wątrobowych AST lub ALT odnotowano u niewielkiego odsetka pacjentów – wzrost tych wartości powyżej trzykrotności górnej granicy normy obserwowano u około 11% chorych.

Tabela 240. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – bezpieczeństwo; populacja F/F i F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, 6-11 lat; badanie AURORA 6-11.

Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, n (%) N = 66
AEs ogółem	24 tyg.	65 (98,5%)
AEs niezwiązane z leczeniem	24 tyg.	16 (24,2%)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, n (%) N = 66
AEs o niskim prawdopodobieństwie związku z leczeniem	24 tyg.	16 (24,2%)
AEs o prawdopodobnie związane z leczeniem	24 tyg.	29 (43,9%)
AEs związane z leczeniem	24 tyg.	4 (6,1%)
AEs łagodne	24 tyg.	36 (54,5%)
AEs umiarkowane	24 tyg.	28 (42,4%)
AEs o ciężkim nasileniu	24 tyg.	1 (1,5%)
SAEs	24 tyg.	1 (1,5%)
AEs prowadzące do zgonu	24 tyg.	0 (0,0%)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	24 tyg.	1 (1,5%)
AEs prowadzące do czasowego przerwania leczenia	24 tyg.	1 (1,5%)
Kaszel	24 tyg.	28 (42,4%)
Ból głowy	24 tyg.	16 (24,2%)
Gorączka	24 tyg.	14 (21,2%)
Ból gardła	24 tyg.	12 (18,2%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	24 tyg.	11 (16,7%)
Nieżyt nosa	24 tyg.	10 (15,2%)
Wysypka	24 tyg.	8 (12,1%)
Ból brzucha	24 tyg.	8 (12,1%)
Wydzielina z nosa (<i>rhinorrhea</i>)	24 tyg.	8 (12,1%)
Wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych	24 tyg.	8 (12,1%)
Wzrost aktywności ALT	24 tyg.	7 (10,6%)
Biegunka	24 tyg.	7 (10,6%)
Grypa	24 tyg.	7 (10,6%)
Wymioty	24 tyg.	7 (10,6%)

23.4 Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs Placebo + SoC; populacja homozygot F/F w wieku 6-11 lat – porównanie pośrednie

Z uwagi na brak badań klinicznych, które bezpośrednio porównywałyby ocenianą interwencję (terapię ELX/TEZ/IVA) z najlepszą dostępną opieką medyczną (SoC) w populacji dzieci 6-11 lat, homozygotycznych względem mutacji F508 (F/F), Wnioskodawca zdecydował się na wykonanie porównania pośredniego na podstawie dostępnych badań, które umożliwiłoby ocenę skuteczności terapii trójlekowej w stosunku do najlepszej dostępnej opieki medycznej [REDACTED]. Dane dla terapii ELX/TEZ/IVA

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

zaczepnięto z badania *AURORA 6-11 (VX-18-445-106)*, publikacja *Zemanick 2021*), jednoramiennej próby 3 fazy, natomiast dane dla grupy otrzymującej standardową opiekę medyczną wraz z placebo pochodziły z badania RCT porównującego terapię dwulekową LUM/IVA z PBO – próby *Ratjen 2017* (określonej również jako badanie 809-109).

Z uwagi na brak badań z grupą kontrolną, która stanowiłaby element pośredni w tworzonym porównaniu (jedyne dostępne badanie dla ELX/TEZ/IVA w zakładanej populacji było próbą jednoramienną), autorzy analizy wykonali porównanie danych interwencji wykorzystując metaanalizę danych dla indywidualnych pacjentów (IPD, z ang. *individual patients data*) – dane pierwotne posłużyły do modelowania efektu terapeutycznego w ocenianych grupach interwencji w modelu mieszanym dla powtarzanych pomiarów (MMRM, z ang. *mixed model repeated measures*), a następnie wyznaczano efekt względny dla docelowego porównania.

W porównaniu pośrednim skuteczność oceniano na podstawie wybranych punktów końcowych, przedstawiając wynik analizy po 24 tygodniach leczenia: zmianę od wartości wyjściowej ppFEV1, zmianę wartości LCl_{2,5} (wskaźnik oczyszczania płuc [do poziomu 2,5% wyjściowego stężenia azotu], ang. *lung clearance index*), zmianę różnicy masy ciała względem należnej oraz różnicy BMI względem należnego (*z-score*), a także zmiany wyniku domeny oceniającej objawy oddechowe arkusza CFQ-R (CFQ-R RD). Autorzy przedstawili również wyniki dla oceny liczby zaostrzeń płucnych w okresie leczenia, ale z uwagi na małe liczebności populacji oraz fakt, że częstość zaostrzeń u młodszych pacjentów jest często niska, nie wykonano obliczeń efektu pomiędzy grupami, a jedynie podsumowano obserwowane zaostrzenia w sposób opisowy. W analizie Wnioskodawcy nie wykonano porównania pośredniego dla bezpieczeństwa stosowanej terapii.

Skuteczność kliniczna

Odnotowano następujące różnice (MD) pomiędzy grupą otrzymującą terapię trójlekową, a grupą leczoną placebo (wszystkie wskazywały na istotną poprawę ocenianego parametru po zastosowaniu terapii trójlekowej):

- Zmiana wartości ppFEV1 po 24 tygodniach: **MD = 13,9 (95% CI: 10,2; 17,6), p < 0,0001**
- Zmiana LCl_{2,5} po 24 tygodniach: **MD = -1,96 (95% CI: -2,68; -1,23), p < 0,0001**

- Zmiana różnicy masy ciała względem należnej (*z-score*) po 24 tygodniach: **MD = 0,26 (95% CI: 0,14; 0,37), p < 0,0001**
- Zmiana różnicy BMI względem należnego (*z-score*) po 24 tygodniach: **MD = 0,35 (95% CI: 0,19; 0,52), p < 0,0001**
- Zmiana wyniku CFQ-R RD po 24 tygodniach: **MD = 5,2 (95% CI: 1,2; 9,2), p = 0,0108**

Ogółem, w trakcie 24 tygodni leczenia terapią trójlekową nie obserwowano żadnego zdarzenia zaostrzenia płucnego, podczas gdy w grupie otrzymującej standardowe leczenie odnotowano 18 takich zdarzeń, u 15 pacjentów spośród 101 ocenianych, co przekładało się na roczną częstość zaostrzeń 0,36.

Tabela 241. Podsumowanie wyników porównania pośredniego ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs SoC+PBO, populacja F/F 6-11 lat; analiza wnioskodawcy [REDACTED]

Punkt końcowy	Kategoria i waga wyniku	MCID	Okres obserwacji	Liczba badań	MD (95% CI)
Populacja F/F 6-11 lat, ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs SoC+PBO					
ppFEV1, zmiana od wartości wyjściowej	Związany ze śmiertelnością [^] , krytyczny	nie określono [†]	24	1 vs 1	13,9 (10,2; 17,6) p < 0,0001
LCI _{2,5}	brak danych	-	24 tyg.	1 vs 1	-1,96 (-2,68; -1,23) p < 0,0001
Zmiana różnicy masy ciała względem należnej (<i>z-score</i>)	brak danych	-	24 tyg.	1 vs 1	0,26 (0,14; 0,37) p < 0,0001
Zmiana różnicy BMI względem należnego (<i>z-score</i>)	brak danych	-	24 tyg.	1 vs 1	0,35 (0,19; 0,52) p < 0,0001
Jakość życia – CFQ-R, domena oddechowa, zmiana od wartości wyjściowej	Istotny klinicznie, krytyczny	4 pkt.		1 vs 1	5,2 (1,2; 9,2) p = 0,0108

[^] wartość FEV1, w większości badań wyrażona jako odsetek wartości należnej (ppFEV1), stanowiła istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności we wszystkich (17/17) 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, Ramos 2021, Rosenfeld 1997, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015, Stephenson 2017, Taylor-Robinson 2020; za: APD Kaftrio 2022);

[†] 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 2022); czcionką **bold** oznaczono wyniki istotne statystycznie (p < 0,05), zielone tło oznacza wynik na korzyść, a czerwone – na niekorzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC;

23.5 Kaftrio® + Kalydeco® + SoC; populacja homozygot F/F w wieku ≥12 lat – badania rzeczywistej praktyki klinicznej

W ramach oceny badań rzeczywistej praktyki klinicznej uwzględniono cztery próby: retrospektywne *Carnovale 2022* i *CFFPR 2020* oraz prospektywne *Graeber 2021* i [REDACTED]. Wszystkie zostały przeprowadzone

**Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakafator/tezakafator/iwakafator
+ iwakafator)**

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

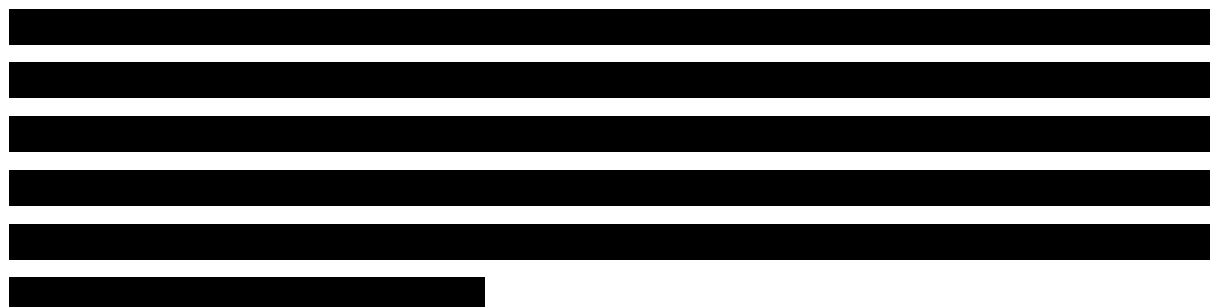
w wielu ośrodkach. [REDAKTOWANE] w badaniu *CFPR 2020* [REDAKTOWANE] wykorzystano dane pochodzące z dużego rejestru chorych na mukowiscydozę w USA (*CFPR*). Włączono łącznie 11096 pacjentów o genotypie F/F. Wiek badanych zawierał się w zakresie 26,7-31,1 lat. Wyjściowa wartość ppFEV1 była zróżnicowana: od średniej równej 29,9% (*Carnovale 2022*) [REDAKTOWANE]. Badania *Carnovale 2022* i [REDAKTOWANE] charakteryzowały się dłuższym (odpowiednio 48 tyg. i średnio 8,8 mies.) okresem obserwacji w porównaniu do prób *CFPR 2020* i *Graeber 2021* (średnio 65,4 dni i 8-16 tyg.).

We wszystkich analizowanych próbach przedstawiono informacje na temat skuteczności leczenia ELX/TEZ/IVA, natomiast w badaniach *Carnovale 2022* i [REDAKTOWANE] zawarto również wyniki dotyczące bezpieczeństwa.

Skuteczność kliniczna

Parametry funkcji płuc. W badaniu *Carnovale 2022* istotną poprawę w zakresie parametrów funkcji płuc zaobserwowano już po 4 tygodniach leczenia, a zmiany utrzymywały się w dalszym okresie. Ostatecznie wartość ppFEV1 po 48 tygodniach obserwacji wzrosła z średniego wyjściowego poziomu 29,9% (SD: 8,4%) o średnio 14,48 (95% CI: 10,64; 18,32) p.p., $p < 0,0001$. Podobne wyniki stwierdzono w przypadku ppFVC – wzrost o średnio 18,50 (95% CI: 13,64; 23,35) p.p. z początkowej średniej wartości 50,9% (SD: 11,6), $p < 0,0001$. U każdego z uczestników stwierdzono poprawę wartości ppFEV1: u 17 osób (65,4%) zmiana przekraczała wartość 10 p.p., natomiast u kolejnych 6 pacjentów (23,1%) wynosiła > 20 p.p.

U pacjentów biorących udział w próbie *CFPR 2020* stwierdzono średnią poprawę ppFEV1 o 9,0 (95% CI: 8,6; 9,4) z wyjściowej średniej wartości 65,8 p.p.



Podobnie w próbie *Graeber 2021* po 8-16 tygodniach obserwacji zarówno u pacjentów niestosujących wyjściowo modulatorów CFTR cechujących się lepszymi wyjściowymi wskaźnikami funkcji płuc, jak

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

i u osób stosujących wyjściowo leczenie TEZ/IVA stwierdzono istotną poprawę wartości FEV1 i ppFEV1, zmiana odpowiednio o medianę 10,5 (IQR: 5,0; 15,3), $p < 0,001$ i 8,4 (IQR: 2,7; 15,7), $p < 0,001$.

Wskaźnik masy ciała. W badaniu *Carnovale 2022* stosowanie terapii ELX/TEZ/IVA wiązało się z istotnym zwiększeniem wartości wskaźnika masy ciała. Z wyjściowego średniego BMI równego 20,9 (SD: 2,16) kg/m^2 jego wartość zmieniła się o średnio 2,08 (95% CI: 1,63; 2,52) kg/m^2 po 48 tygodniach leczenia do 23,0 (SD: 2,2), $p < 0,0001$. Początkowo 5 pacjentów (19,2%) charakteryzowało się za niską masą ciała, natomiast wartość wskaźnika u pozostałych osób zawierała się w prawidłowym zakresie (18,5-24,9 kg/m^2). Po 24 tygodniach leczenia wszyscy chorzy z niedowagą zwiększyli swoje BMI do odpowiedniej wartości, a wartość u 3 innych uczestników przekroczyła górny zakres normy.

Zarówno u chorych niestosujących wyjściowo modulatorów CFTR, jak i u osób poddanych terapii skojarzeniem TEZ/IVA po 8-16 tygodniach leczenia w ramach badania *Graeber 2021* zaobserwowano zwiększenie wartości BMI, odpowiednio o medianę 0,3 (IQR: 0,0; 1,3), $p < 0,01$ oraz 1,2 (IQR: 0,5; 1,5), $p < 0,001$.



Badanie *CFFPR 2020* nie przedstawiało danych dotyczących BMI.

Stężenie jonów chlorkowych w pocie. W trakcie leczenia w ramach badania *Carnovale 2022* zmniejszeniu uległo stężenie jonów chlorkowych w pocie. Wyjściowo wynosiło średnio 77,5 (SD: 35,3) mmol/l . Już po 4 tygodniach leczenia średnie stężenie osiągnęło o ponad połowę mniejszą wartość, a w kolejnych tygodniach parametr ten utrzymał się na podobnym poziomie, by ostatecznie po 48 tygodniach obserwacji wynieść średnio 29,2 (SD: 19,5) mmol/l , $p < 0,0001$.

Wyniki badania *Graeber 2021* również wskazywały na istotne zmniejszenie stężenia jonów chlorkowych w pocie. Początkowo mediana u pacjentów niestosujących wyjściowo niestosujących modulatorów CFTR była równa 96,5 (IQR: 88,3; 106,5) mmol/l . Po okresie obserwacji uległa ona zmniejszeniu o 50,5 (IQR: 36,3; 60,3), $p < 0,0001$ i 61,0 (IQR: 41,0; 74,0), $p < 0,0001$ odpowiednio u chorych, którzy przed włączeniem leczenia ELX/TEZ/IVA stosowali jeszcze TEZ/IVA i u osób, które były leczone wyłącznie terapią trójlekową.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Natomiast w [REDACTED] CFFPR 2020 [REDACTED], nie przedstawiono wyników dla takiego punktu końcowego.

Antybiotyko-terapia i zaostrzenia płucne. W badaniu *Carnovale 2022* w ciągu 48 tygodni przed rozpoczęciem terapii u 26 uczestników badania wystąpiło łącznie 105 zaostrzeń płucnych, spośród których 42 wymagało dożylniej antybiotyko-terapii. W okresie 48 tygodni leczenia ELX/TEZ/IVA stwierdzono 97% redukcję występowania zaostrzeń płucnych, tylko jeden pacjent wymagał podaży jednego cyklu antybiotyku i.v. U 23 osób (84,6%) nie zaobserwowano żadnego zaostrzenia płucnego.

[REDACTED]

W próbach *CFFPR 2020* i *Graeber 2021* nie uwzględniono punktów końcowych dotyczących antybiotyko-terapii czy występowania zaostrzeń płucnych.

[REDACTED]

23.1 Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs Placebo +SoC; populacja heterozygot F/MF w wieku ≥12 lat – 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): *AURORA F/MF* (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 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 *AURORA F/MF* 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 *AURORA F/MF* 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 *AURORA F/MF* i po 29 dniach w próbie *Keating 2018* oraz po 24 tyg. z próby *AURORA F/MF* i po 29 dniach z próby *Keating 2018*. Wyniki obu wykonanych metaanaliz, które przedstawiono poniżej, wskazują na podobne wnioskowanie, bez względu na to, który okres obserwacji z badania *AURORA F/F* został wykorzystany. Ocena bezpieczeństwa obejmowała natomiast 4 tyg. w próbie *Keating*

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

2018 i 24 tyg. w badaniu *AURORA F/MF* (+ dodatkowe 4 tyg. obserwacji w kierunku bezpieczeństwa po zakończeniu leczenia).

Skuteczność kliniczna

Jakość życia - kwestionariusz CFQ-R (*Cystic Fibrosis Questionnaire Revised*) – domena oddechowa. W badaniu *AURORA F/MF* 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 *AURORA F/MF* 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.

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 *AURORA F/MF* 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 *AURORA F/MF* i MD = 14,25 (95% CI: 12,78; 15,73), $p < 0,0001$ dla danych po 24 tyg. z tej próby.

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 *AURORA F/MF* 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 badania *AURORA F/MF* 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).

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 *AURORA F/MF* 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 *AURORA F/MF* znacząco 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).

Wskaźnik BMI. W badaniu *AURORA F/MF* 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 znacząco statystycznie.

Masa ciała. U chorych leczonych ELX/TEZ/IVA+IVA w porównaniu do SoC w badaniu *AURORA F/MF* odnotowano znacząco 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 *AURORA F/MF* 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 *AURORA F/MF* 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.

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 242. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – skuteczność kliniczna; populacja F/MF ≥ 12 lat; 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
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.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakafator/tezakafator/iwakafator
+ iwakafator)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Punkt końcowy	Kategoria i waga wyniku	MCID	Okres obserwacji	Liczba badań	Wynik* (95% CI)
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 ^{^^}	nie dotyczy	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 <i>score</i>)	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 (17/17) 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, Ramos 2021, Rosenfeld 1997, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015, Stephenson 2017, Taylor-Robinson 2020; za: APD Kaftrio 2022);

[^] 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 2022);

[†] 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 2022);

^{††} wskaźniki stanu odżywienia (BMI, masa ciała, wskaźnik *z-score* masy ciała dla wieku) stanowiły istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności w 12 na 17 badaniach włączonych do przeglądu walidacyjnego, które oceniały ten parametr (Aaron 2015, Chamnan 2010, Fogarty 2012, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, McKone 2006, Nkam 2017, Ramos 2021, Schechter 2020, Stephenson 2015, Stephenson 2017; za: APD Kaftrio 2022);

[#] 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 2022)

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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

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 *AURORA F/MF* 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 *AURORA F/MF* 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 *AURORA F/MF* 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 znamienna. Z kolei w próbie *AURORA F/MF* 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).

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Przeprowadzone metaanalizy danych z obu prób wykazały natomiast, że ryzyko **krwioplucia** 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.

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 243. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – bezpieczeństwo; populacja F/MF ≥12 lat; 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),

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Punkt końcowy	Okres obserwacji [#]	Liczba badań	Wynik* (95% CI)
			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)
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 zmniejszało 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.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

23.2 Kaftrio® + Kalydeco® +SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF w wieku 6-11 lat – porównanie bezpośrednie

Na plakacie konferencyjnym *Mall 2021*, a także w materiałach dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny [REDAKTOWANE] oraz w bazie *clinicaltrials.gov* zamieszczono informacje dotyczące zakończonego już badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w którym 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 pod względem mutacji F508del i mutacji minimalnej funkcji (MF) genu CFTR (populacja F/MF), w wieku 6-11 lat: *GALILEO* (NCT04353817; *VX19-445-116*).

Skuteczność i bezpieczeństwo ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+IVA+SoC w ramach badania *GALILEO* oceniano wśród 60 vs 61 chorych. Łączny okres obserwacji w próbie *GALILEO* wynosił około 32 tygodni – w tym 4 tygodnie skryningu, 24 tygodnie leczenia aktywnego oraz około 4 tygodni obserwacji (28 ± 7 dni) w ramach oceny bezpieczeństwa.

Próba *GALILEO* charakteryzowała się bardzo dobrą jakością, uzyskując 5 punktów w skali Jadad. Dodatkowo, dla analizowanego badania oceniono również ryzyko wystąpienia błędów systematycznych przy użyciu narzędzia ROB2 organizacji *Cochrane Collaboration* (*Sterne 2019, Higgins 2022*) – dla każdej z ocenianych domen określono je jako niskie.

Ponadto odnaleziono informacje o niezakończonym fazie rozszerzonej dla badania *GALILEO*, prowadzonej bez zaślepienia: *GALILEO-OLE* (NCT04545515; *VX20-445-119*), w której ocenia się bezpieczeństwo i skuteczność terapii skojarzonej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC. Do badania tego mogli zostać włączeni wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu *GALILEO* (zarówno ci, którzy je ukończyli jak i ci, którzy mieli przerwane leczenie, ale stawili się na wszystkich wizytach kontrolnych w okresie leczenia aktywnego). Chorzy z grupy ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC badania *GALILEO* kontynuowali leczenie tą terapią, natomiast pacjenci z grupy PBO+SoC rozpoczęli leczenie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC – łączenie włączono 120 pacjentów. Dla badania *GALILEO-OLE* zaplanowano 100 tygodni obserwacji (planowana data ukończenia badania to kwiecień 2023 r.).

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Skuteczność kliniczna

Wydolność płuc – bezwzględna zmiana wartości wskaźnika LCl_{2.5} (zmiana o 1-2 j. oznacza terapię o bardzo wysokiej skuteczności klinicznej): ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+IVA+SoC: MD = -2,26 j. (95% CI: -2,71; -1,81), p < 0,0001, wynik istotny statystycznie i istotny klinicznie na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC.

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+IVA+SoC: MD = 11,0 p.p. (95% CI: 6,9, 15,1), p < 0,0001, wynik istotny statystycznie i istotny klinicznie na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC.

Stężenie jonów chlorkowych w pocie: ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+IVA+SoC: -51,2 (95% CI: -55,3; -47,1), p < 0,0001, wynik istotny statystycznie na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC

Jakość życia - kwestionariusz CFQ-R – domena oddechowa, bezwzględna zmiana wyniku (próg istotności klinicznej wynosi 4 punkty): ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+IVA+SoC: MD = 5,5 (95% CI: 1,0; 10,0), p = 0,0174, istotna statystycznie i istotna klinicznie korzyść dla terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC.

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 bezpośredniego w badaniu *GALILEO*, w 24-tygodniowym 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 244. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – skuteczność kliniczna; populacja F/MF; 6-11 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; wyniki porównania bezpośredniego w badaniu *GALILEO*.

Punkt końcowy	Kategoria i waga wyniku	MCID	Okres obserwacji	Liczba badań	Wynik* (95% CI)
LCl _{2.5} , zmiana bezwzględna	Związany ze śmiertelnością [§] , krytyczny	nie określono [^]	24 tyg.	1	-2,26 (95% CI: -2,71; -1,81), p < 0,0001
ppFEV1, zmiana bezwzględna	Związany ze śmiertelnością ^{**} , krytyczny	nie określono [†]	24 tyg.	1	11,0 (95% CI: 6,9; 15,1), p < 0,0001
Stężenie jonów chlorkowych w pocie, zmiana bezwzględna	Związany z predyktorem śmiertelności ^{###} , ważny	nie określono	24 tyg.	1	-51,2 (95% CI: -55,3; -47,1), p < 0,0001

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

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.	24 tyg.	1	5,5 (95% CI: 1,0; 10,0), p = 0,0174

- * czcionką **bold** oznaczono wyniki istotne statystycznie ($p < 0,05$), zielone tło oznacza wynik na korzyść, a czerwone – na niekorzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC;
- [^] w przypadku oceny LCI_{2,5} jak do tej pory nie wyznaczono wartości MCID, jednak eksperci EMA przyjęli, że za wartość taką należy uznać każdy efekt przekraczający naturalną zmienność tego parametru czyli o 1 do 2 jednostek lub 15% wartości wyjściowej (EPAR *Symkevi* 2020);
- ⁵ wskaźnik LCI_{2,5} stanowił istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności w badaniu *Kurz 2022*;
- ** wartość FEV1, w większości badań wyrażona jako odsetek wartości należnej (ppFEV1), stanowiła istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności we wszystkich (17/17) 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, Ramos 2021, Rosenfeld 1997, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015, Stephenson 2017, Taylor-Robinson 2020; za: APD *Kaftrio* 2022);
- [†] 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* 2022);
- ^{††} wskaźniki stanu odżywienia (BMI, masa ciała, wskaźnik z-score masy ciała dla wieku) stanowiły istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności w 12 na 17 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, Ramos 2021, Schechter 2020, Stephenson 2015, Stephenson 2017; za: APD *Kaftrio* 2022);
- ^{###} 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* 2022).

Ogółem, we wszystkich parametrach skuteczności ocenionych w populacji F/MF, w wieku 6-11 lat wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, w tym dla punktów końcowych istotnych klinicznie (jakość życia) lub o wykazanym, istotnym związku ze śmiertelnością chorych na mukowiscydozę (ppFEV1). W przypadku wszystkich punktów końcowych, dla których określono MCID wynik przekraczał także zdefiniowany próg skuteczności klinicznej.

Bezpieczeństwo

Większość odnotowanych w badaniu *GALILEO* w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia (TEAEs) miała charakter łagodny (50,0%) lub umiarkowany (26,7%).

W badaniu tym odnotowano istotne różnice między ELX/TEZ/IVA+IVA, a PBO+SoC w zakresie ryzyka wystąpienia **jakichkolwiek TEAEs**, które było istotnie statystycznie niższe, RR = 0,86 (95% CI: 0,74; 0,99), p = 0,0332, NNT = 8 (95% CI: 4; 64) oraz **TEAEs w stopniu umiarkowanym**, które było znamienne niższe, RR = 0,56 (95% CI: 0,34; 0,92), p = 0,0222, NNT = 5 (95% CI: 3; 25).

W przypadku pozostałych kategorii ogólnych zdarzeń niepożądanych, w tym TEAEs prowadzących do przerwania oraz zakończenia leczenia czy TEAEs poważnych oraz ciężkich odnotowane między grupami różnice nie były znamienne statystycznie.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftror/tezakaftror/iwakaftror
+ iwakaftror)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Istotnie rzadziej w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do grupy PBO+SoC występowały **kaszel**: RR = 0,55 (95% CI: 0,32; 0,94), p = 0,0297, NNT = 6 (95% CI: 3; 35); **ból brzucha**: RR = 0,30 (95% CI: 0,12; 0,76), p = 0,0111, NNT = 6 (95% CI: 4; 16); **ból jamy ustnej i gardła**: RR = 0,25 (95% CI: 0,08; 0,86), p = 0,0270, NNT = 7 (95% CI: 4; 31) oraz **zaostrzenie objawów płucnych CF o podłożu zakaźnym**: RR = 0,06 (95% CI: 0,01; 0,46), p = 0,0066, NNT = 5 (95% CI: 3; 8).

Zestawienie tabelaryczne wyników. Wyniki oceny bezpieczeństwa ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC na podstawie badania GALILEO w 24-tygodniowym 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 245. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – bezpieczeństwo; populacja F/MF; 6-11 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; wyniki porównania bezpośredniego z badania GALILEO.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [#]	Liczba badań	Wynik* (95% CI)
TEAEs, jakiegokolwiek	24 tyg.	1	RR = 0,86 (0,74; 0,99), NNT = 8 (4; 64)
TEAEs, łagodne nasilenie	24 tyg.	1	RR = 1,17 (0,80; 1,73)
TEAEs, umiarkowane nasilenie	24 tyg.	1	RR = 0,56 (0,34; 0,92), NNT = 5 (3; 25)
TEAEs, poważne (<i>severe</i>)	24 tyg.	1	RR = 1,02 (0,15; 6,99)
TEAEs, zagrażające życiu	24 tyg.	1	zdarzenia nie wystąpiły
TEAEs, prowadzące do zgonu	24 tyg.	1	zdarzenia nie wystąpiły
TEAEs, niezwiązane z leczeniem	24 tyg.	1	RR = 0,72 (0,38; 1,37)
TEAEs, prawdopodobnie niezwiązane z leczeniem	24 tyg.	1	RR = 0,60 (0,30; 1,20)
TEAEs, możliwe związane z leczeniem	24 tyg.	1	RR = 1,16 (0,73; 1,85)
TEAEs, związane z leczeniem	24 tyg.	1	RR = 1,02 (0,15; 6,99)
Ciężkie (<i>serious</i>) TEAEs	24 tyg.	1	RR = 0,45 (0,15; 1,39)
Ciężkie (<i>serious</i>) TEAEs związane z leczeniem	24 tyg.	1	RR = 1,02 (0,07; 15,88)
TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia	24 tyg.	1	RR = 3,05 (0,13; 73,40)
TEAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia	24 tyg.	1	RR = 15,25 (0,89; 261,16)
Zgony	24 tyg.	1	zdarzenia nie wystąpiły
Ból głowy	24 tyg.	1	RR = 1,53 (0,81; 2,89)
Kaszel	24 tyg.	1	RR = 0,55 (0,32; 0,94), NNT = 6 (3; 35)
Zapalenie nosa i gardła	24 tyg.	1	RR = 0,79 (0,31; 1,99)
Kaszel produktywny	24 tyg.	1	RR = 1,19 (0,42; 3,32)
Wodnisty wyciek z nosa (<i>rhinorrhoea</i>)	24 tyg.	1	RR = 1,02 (0,38; 2,72)
Wysypka	24 tyg.	1	RR = 2,03 (0,53; 7,76)
Ból brzucha	24 tyg.	1	RR = 0,30 (0,12; 0,76), NNT = 6 (4; 16)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Punkt końcowy	Okres obserwacji [#]	Liczba badań	Wynik* (95% CI)
Ból jamy ustnej i gardła	24 tyg.	1	RR = 0,25 (0,08; 0,86), NNT = 7 (4; 31)
Zaostrzenie objawów płucnych CF o podłożu zakaźnym	24 tyg.	1	RR = 0,06 (0,01; 0,46), NNT = 5 (3; 8)
ALT i/lub AST >3×GGN	24 tyg.	1	RR = 2,71 (0,76; 9,73)
ALT i/lub AST >5×GGN	24 tyg.	1	RR = 3,05 (0,33; 28,50)
ALT i/lub AST >8×GGN	24 tyg.	1	RR = 3,05 (0,13; 73,40)
ALT i/lub AST >3×GGN i całkowita bilirubina >2×GGN	24 tyg.	1	zdarzenia nie wystąpiły
Podwyższona aktywność transaminaz	24 tyg.	1	RR = 2,03 (0,53; 7,76)

[^] 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 6 na 25 parametrów bezpieczeństwa ocenionych w populacji F/MF w wieku 6-11 lat wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC. Pozostałe oceniane różnice nie były statystycznie istotne.

23.3 Kaftrio® + Kalydeco® + SoC; populacja heterozygot F/MF w wieku ≥12 lat – badania rzeczywistej praktyki klinicznej

W ramach oceny badań rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczących terapii ELX/TEZ/IVA w populacji chorych z mukowiscydozą o genotypie F/MF w wieku ≥12 lat włączono pięć wieloośrodkowych badań: *Carnovale 2021*, *CFPR 2020*, *Graeber 2021*, [REDACTED]. Zarówno w badaniu *CFPR 2020* [REDACTED] wykorzystano dane pochodzące z dużego rejestru chorych na mukowiscydozę w USA (CFPR). Uwzględniono w nich łącznie 5222 chorych o genotypie F/MF. Wiek badanych zawierał się w zakresie 19,9-32 lat (średnia lub mediana). Pod względem wyjściowej wartości ppFEV1 populacje były zróżnicowane: od średniej równej 31,3% w badaniu *Carnovale 2021* [REDACTED]. Badania *CFPR 2020* i *Graeber 2021* charakteryzowały się krótszym (odpowiednio około 2-miesięcznym oraz około od 2 do 4 miesięcy) czasem obserwacji w porównaniu do próby *Carnovale 2021*, w której wynosił on 6 miesięcy, [REDACTED]

We wszystkich analizowanych próbach przedstawiono informacje na temat skuteczności leczenia ELX/TEZ/IVA, natomiast w badaniach *Carnovale 2021* [REDACTED] zawarto również wyniki dotyczące bezpieczeństwa.

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

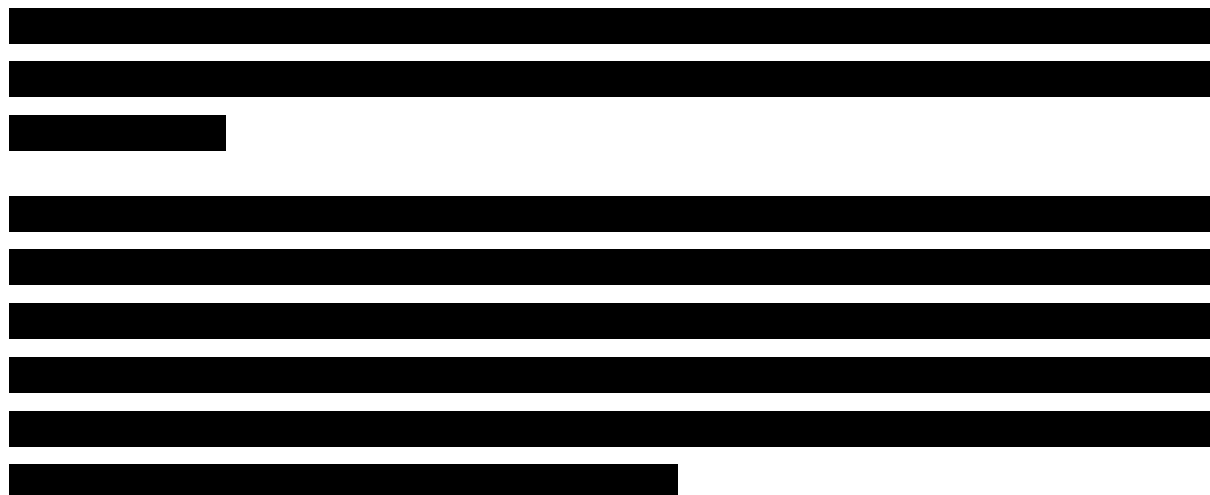
w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Skuteczność kliniczna

Parametry funkcji płuc. W badaniu *Carnovale 2021* średnia wyjściowa ppFEV1 wyniosła 31,3% (SD: 8,5%). Średnia bezwzględna zmiana po 6 miesiącach terapii zmiana osiągnęła istotną statystycznie wartość 14,16 (95% CI: 11,43; 16,89). Podobne różnice względem wartości wyjściowych stwierdzono w przypadku ppFVC oraz ppFEF₂₅₋₇₅. Poprawę ppFEV1 po 6 miesiącach leczenia zaobserwowano u wszystkich pacjentów, jednak miała ona różne nasilenie. U 6 (12,8%) chorych bezwzględna zmiana wartości tego wskaźnika wyniosła do 5%, u 13 osób (27,7%) zawierała się w przedziale 5,1-10%, u 10 (21,3%) w zakresie 10,1-15%, u 7 (14,9%) – 15,1-20%, natomiast u kolejnych 10 (21,3%) pacjentów wzrost ppFEV1 wyniósł > 20% względem wartości wyjściowej.

Podobne obserwacje zawarto w wynikach próby *CFPPR 2020*, w której średnia zmiana ppFEV1 wyniosła 10,9 (95% CI: 10,0; 11,8) po średnio 65 dniach leczenia.

Z kolei w badaniu *Graeber 2021* pacjenci charakteryzujący się początkowo wartością ppFEV1 o medianie 50,6% (IQR: 32,8%; 74,0%) po 8-16 tygodniach leczenia uzyskali wartość 74,1% (IQR: 45,7%; 95,3%), zmiana o 13,0 (IQR: 7,1; 21,5), $p < 0,001$. Podobną istotną zmianę stwierdzono w przypadku FEV1 wyrażonych w litrach.



Test 6-minutowego marszu. Oceniony jedynie w próbie *Carnovale 2021* wpływ terapii ELX/TEZ/IVA na przebyty dystans w trakcie testu 6-minutowego marszu wykazał istotną poprawę. Średnia wyjściowa wartość 510,6 m wzrosła do 544,4 m po 6 miesiącach leczenia, $p = 0,0011$.

Wskaźnik masy ciała. W każdej próbie stwierdzono wzrost BMI (z wyjątkiem *CFFPR 2020*, w której nie przedstawiono danych na ten temat).

U uczestników badania *Carnovale 2021* jego wyjściowa wartość wyniosła średnio 20,5 kg/m², natomiast po 6 miesiącach leczenia – 22,3 kg/m², $p < 0,0001$. Dodatkowo BMI po 6 miesiącach leczenia u 8 z 10 pacjentów o początkowo nieodpowiednio niskiej wartości zwiększyło się do prawidłowego zakresu (18,5-24,9 kg/m²), natomiast 2 pozostałe osoby uzyskały wartość wskazującą na nadwagę.

Z kolei w próbie *Graeber 2021* stwierdzono istotny wzrost o wartość mediany 1,1 (IQR: 0,4; 1,9) z początkowej wartości 19,1 (IQR: 17,3; 20,5) do 20,1 (IQR: 18,3; 21,7), $p < 0,001$.

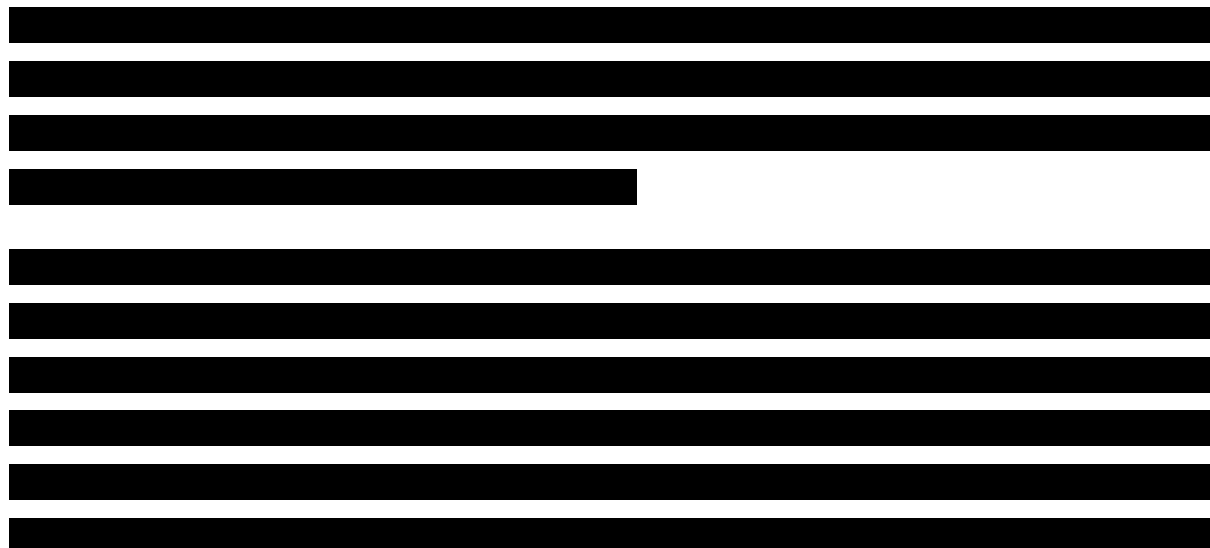
Stężenie jonów chlorkowych w pocie. W badaniu *Carnovale 2021* wyjściowe stężenie jonów chlorkowych w pocie uległo znaczącej redukcji. Wartość początkowa wynosiła 91,1 mmol/L, natomiast po 6 miesiącach zmniejszyła się do 46,2 mmol/L ($p < 0,0001$).

Z kolei w próbie *Graeber 2021* zaobserwowano redukcję o medianę 48,5 (IQR: 34,1; 65,3) mmol/l z początkowego stężenia 103,5 (IQR: 93,8; 109,1) mmol/l do 50,0 (IQR: 37,9; 66,4) mmol/l po 8-16 tygodniach leczenia, a zmiana ta była istotna statystycznie ($p < 0,001$).

Pozostałe badania, tj. *CFFPR 2020*, [REDACTED] nie przedstawiały danych dotyczących tego punktu końcowego.

Antybiotykoterapia i zaostrzenia płucne. Leczenie ELX/TEZ/IVA w ramach badania *Carnovale 2021* znacząco zmniejszyło konieczność stosowania dożylniej antybiotykoterapii. W okresie 12 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie terapii u 47 uczestników badania stwierdzono łącznie 227 przypadków zaostrzeń płucnych, spośród których 79 wymagało podaży antybiotyków i.v. Dane po 6-miesięcznym czasie obserwacji w ujęciu rocznym (*annualised*) wskazały na 77% redukcję występowania zaostrzeń płucnych. Tylko

u jednego pacjenta zastosowano cykl dożylną antybiotykoterapii, natomiast u 30 osób (63,8%) nie wystąpił ani jeden epizod zaostrzenia podczas trwania badania.



Przedstawiono natomiast wyniki dodatkowej analizy w populacji F/MF z dostępnymi danymi z okresu 5 lat poprzedzających rozpoczęcie leczenia (N = 3456). Odsetek pacjentów z co najmniej jednym zaostrzeniem płucnym wynosił kolejno 40,68%, 43,69%, 45,20%, 47,48% i 46,79% natomiast po 1 roku stosowania skojarzenia ELX/TEZ/IVA zmniejszył się on do wartości 9,81%. Odpowiadająca średnia liczba zaostrzeń to 0,74, 0,85, 0,88, 0,95 i 0,99 na pacjenta, która uległa redukcji do 0,14. Zmiany te były zgodne z zaobserwowanymi w populacji ogólnej.

Domena oddechowa CFQ-R. Wyłącznie w próbie *Carnovale 2021* przedstawiono wyniki dotyczące zmiany wartości oceny domeny oddechowej CFQ-R w okresie obserwacji. W wyniku leczenia stwierdzono istotną poprawę. Po 1 miesiącu terapii z wyjściowej mediany równej 55,5 (zakres: 22,2-83,3) wzrosła ona o średnio 27,8 (95% CI: 12,8; 42,8) do 83,3 (zakres: 50-100), $p < 0,00001$, natomiast po 6 miesiącach leczenia wzrost wyniósł średnio 36,0 (95% CI: 21,9; 50,1) do wartości 91,6 (zakres: 61,1-100), $p < 0,00001$.

Status osób oczekujących na przeszczepienie płuc. Początkowo 3 uczestników badania *Carnovale 2021* (6,4%) oczekiwało na przeszczepienie płuc. Po pełnym okresie obserwacji (6 miesięcy) wszystkie te osoby podjęły decyzję o zawieszeniu swojego statusu kandydata do przeszczepienia.



Przedstawiono natomiast wyniki dodatkowej analizy w populacji F/MF z dostępnymi danymi z okresu 5 lat poprzedzających rozpoczęcie leczenia (N = 3456). Odsetek pacjentów poddanych hospitalizacji wynosił kolejno 40,97%, 43,75%, 44,94%, 47,11% i 46,59%, natomiast po 1 roku stosowania skojarzenia ELX/TEZ/IVA zmniejszył się on do wartości 13,22%. Odpowiadająca średnia liczba hospitalizacji to 0,77, 0,86, 0,90, 0,97 i 1,01 na pacjenta, która uległa redukcji do 0,20. Zmiany te były zgodne z zaobserwowanymi w populacji ogólnej.

Bezpieczeństwo

W badaniu *Carnovale 2021* nie stwierdzono zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, które prowadziłyby do przerwania terapii. Żaden pacjent nie zrezygnował z leczenia. Nie zaobserwowano istotnych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (biochemicznych, hematologicznych, układu krzepnięcia, próbach wątrobowych, analizie moczu), parametrach życiowych ani badaniu fizykalnym związanych ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA. W trakcie trwania badania nie wystąpił żaden zgon.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR



23.4 Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs TEZ + IVA + SoC lub IVA + SoC; populacja heterozygot F/RF oraz F/G w wieku ≥ 12 lat – porównanie bezpośrednie

W ramach porównania terapii trójlekowej ELX/TEZ/IVA z terapią dwulekową (TEZ/IVA) lub jednolekową (IVA), w populacji chorych w wieku 12 lat lub więcej, o genotypie F/RF lub F/G uwzględniono jedno badanie kliniczne – próbę *AURORA F/RF F/G (VX18-445-104)*, opisaną w publikacji *Barry 2021*. Badanie *AURORA F/RF F/G (VX18-445-104)* było 8-tygodniowym podwójnie zaślepionym, RCT z aktywną kontrolą, zaprojektowanym w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności ELX/TEZ/IVA. Badanie składało się z 4-tygodniowego otwartego okresu wstępnego (*run-in*), podczas którego pacjenci otrzymywali IVA lub TEZ/IVA w zależności od genotypu (odpowiednio F/G i F/RF). Po zakończeniu fazy wstępnej pacjentów przydzielono losowo (1:1) do 8 tygodni leczenia za pomocą ELX/TEZ/IVA (N = 132) lub terapii aktywnej kontroli (IVA dla pacjentów F/G [N = 45] lub TEZ /IVA dla pacjentów z F/RF [N = 81]). Wyniki przedstawiono zarówno w populacji ogólnej badania, jak również w podgrupach wyróżnionych względem genotypu: F/G oraz F/RF. Charakterystyki wyjściowe pacjentów były dobrze zbalansowane. Ogółem, średnia wieku osób uwzględnionych w badaniu wynosiła około 38 lat, choć w podgrupie o genotypie F/G

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

dominowali wyraźnie młodsi pacjenci (około 31-34 lata), natomiast w podgrupie F/RF – starsi (około 40-42 lata). Większość ocenianych pacjentów (>88%) stanowiły osoby dorosłe (18 i więcej lat). Około połowa pacjentów biorących udział w badaniu *AURORA F/RF F/G* pochodziła z krajów europejskich.

Skuteczność kliniczna

Zmiana od wartości wyjściowej ppFEV1 po 8 tygodniach była istotnie wyższa wśród chorych otrzymujących terapię trójlekową, w porównaniu do kontrolnej, co wskazuje większą skuteczność terapii trójlekowej w przywracaniu nominalnej czynności płuc u pacjentów z mukowiscydozą: w populacji ogółem różnice względem kontroli wyniosły 3,5 (95% CI: 2,2; 4,7), $p < 0,001$ punktów procentowych; efekt w podgrupie o genotypie F/G był wyższy, MD = 5,8 (95% CI: 3,5, 8,0), a w podgrupie o genotypie F/RF nieco niższy, MD = 2,0 (95% CI: 0,5; 3,4) – ale w obu przypadkach różnice były istotne i wskazywały na korzyść terapii trójlekowej.

Zmiana stężenie jonów chlorkowych w pocie po 8 tygodniach leczenia była istotnie wyższa u chorych otrzymujących terapię trójlekową w porównaniu do kontroli, zarówno w populacji ogólnej badania: MD = -23,1 (95% CI: -26,1; -20,1) mmol/l ($p < 0,001$), podobnie, istotne wyniki odnotowano również w populacji chorych o genotypie F/G, MD = -20,0 (95% CI: -25,4; -14,6) mmol/l oraz w populacji chorych o genotypie F/RF, MD = -24,8 (95% CI: -28,4; -21,2) mmol/l.

Wynik domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R uległ istotnej, większej poprawie u chorych leczonych przez 8 tygodni terapią trójlekową w porównaniu do chorych otrzymujących leczenie kontrolne – wielkość efektu była zbliżona w populacji ogólnej, MD = 8,7 (95% CI: 5,3; 12,1), w populacji o genotypie F/G, MD = 8,9 (95% CI: 3,8; 14,0) oraz w populacji o genotypie F/RF, MD = 8,5 (95% CI: 4,0; 13,1).

Tabela 246. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – skuteczność kliniczna; populacja F/RF i F/G ≥ 12 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs TEZ/IVA lub IVA +SoC; badanie *AURORA F/RF F/G*.

Punkt końcowy	Kategoria i waga wyniku	MCID	Okres obserwacji	Liczba badań	MD (95% CI)
Populacja ogółem (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs TEZ/IVA lub IVA +SoC)					
ppFEV1, zmiana od wartości wyjściowej	Związany ze śmiertelnością [^] , krytyczny	nie określono [†]	8 tyg.	1	3,5 (2,2; 4,7), $p < 0,001$
Stężenie jonów chlorkowych w pocie, zmiana od wartości wyjściowej	Związany z predyktorem śmiertelności [#] , ważny	nie określono	8 tyg.	1	-23,1 (-26,1;-20,1) $p < 0,001$

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Punkt końcowy	Kategoria i waga wyniku	MCID	Okres obserwacji	Liczba badań	MD (95% CI)
Jakość życia – CFQ-R, domena oddechowa, zmiana od wartości wyjściowej	Istotny klinicznie, krytyczny	4 pkt.	8 tyg.	1	8,7 (5,3; 12,1)
Populacja F/G (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs IVA+SoC)					
ppFEV1, zmiana od wartości wyjściowej	Związany ze śmiertelnością [^] , krytyczny	nie określono [†]	8 tyg.	1	5,8 (3,5; 8,0)
Stężenie jonów chlorkowych w pocie, zmiana od wartości wyjściowej	Związany z predyktorem śmiertelności [#] , ważny	nie określono	8 tyg.	1	-20,0 (-25,4; -14,6)
Jakość życia – CFQ-R, domena oddechowa, zmiana od wartości wyjściowej	Istotny klinicznie, krytyczny	4 pkt.	8 tyg.	1	8,9 (3,8; 14,0)
Populacja F/RF (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs TEZ/IVA+SoC)					
ppFEV1, zmiana od wartości wyjściowej	Związany ze śmiertelnością [^] , krytyczny	nie określono [†]	8 tyg.	1	2,0 (0,5; 3,4)
Stężenie jonów chlorkowych w pocie, zmiana od wartości wyjściowej	Związany z predyktorem śmiertelności [#] , ważny	nie określono	8 tyg.	1	-24,8 (-28,4; -21,2)
Jakość życia – CFQ-R, domena oddechowa, zmiana od wartości wyjściowej	Istotny klinicznie, krytyczny	4 pkt.	8 tyg.	1	8,5 (4,0; 13,1)

[^] wartość FEV1, w większości badań wyrażona jako odsetek wartości należnej (ppFEV1), stanowiła istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności we wszystkich (17/17) 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, Ramos 2021, Rosenfeld 1997, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015, Stephenson 2017, Taylor-Robinson 2020; za: APD Kaftrio 2022);

[#] 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 2022)

[†] 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 2022);

czcionką **bold** oznaczono wyniki istotne statystycznie ($p < 0,05$), zielone tło oznacza wynik na korzyść, a czerwone – na niekorzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC;

Bezpieczeństwo

Ogółem, przynajmniej 1 zdarzenie niepożądane odnotowano u 66,7% chorych otrzymujących terapię trójlekową oraz u 65,9% chorych otrzymujących aktywną kontrolę (IVA lub TEZ/IVA) – różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie i ogólnie profil bezpieczeństwa terapii trój- oraz dwulekowej/jednolekowej był zbliżony. Większość obserwowanych AEs miała charakter łagodny do umiarkowanego i nie odnotowano zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu pacjenta. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane, AEs prowadzące do zakończenia leczenia oraz infekcyjne zaostrzenia choroby w objawach

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

płucnych występowały z podobną częstością w analizowanych grupach terapii. W trakcie badania nie stwierdzono żadnego zgonu pacjenta w wyniku pojawienia się AEs.

Najczęściej obserwowanymi w badaniu zdarzeniami niepożądanymi były przypadki bólu głowy, występujące u 8,3% chorych z grupy terapii trójlekowej oraz u 15,1% chorych z grupy kontrolnej – różnice te nie były istotne statystycznie. Kaszel, infekcyjne zaostrzenia mukowiscydozy oraz nudności występowały z kolei istotnie, około 5-krotnie rzadziej po zastosowaniu terapii trójlekowej: RR = 0,16 (95% CI: 0,05; 0,53), p = 0,0026, NNT = 9 (95% CI: 6; 19) w przypadku kaszlu, RR = 0,22 (95% CI: 0,06; 0,75), p = 0,0160, NNT = 13 (95% CI: 8; 47) w ocenie infekcyjnych zaostrzeń mukowiscydozy, oraz RR = 0,21 (95% CI: 0,05; 0,96), p = 0,0445, NNT = 18 (95% CI: 10; 149) w ocenie nudności.

W przypadku oceny skurczowego ciśnienia krwi, nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w jego zmianie, zarówno po 4, jak i po 8 tygodniach (p = 0,1979 oraz p = 0,0957). Analogiczne zmiany były istotne w ocenie rozkurczowego ciśnienia krwi: MD = 2,20 (95% CI: 0,29; 4,11), p = 0,0236 po 4 tygodniach oraz MD = 2,20 (95% CI: 0,08; 4,32), p = 0,0423 po 8 tygodniach. Odsetek pacjentów, u których skurczowe ciśnienie krwi uległo zwiększeniu do > 140 mmHg, lub zwiększeniu do takiej wartości i jednocześnie wzroście od wartości wyjściowej o > 10 mmHg, nie różnił się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami (p = 0,4479 oraz p = 0,7992), ale analogiczne wartości dla rozkurczowego ciśnienia krwi (wzrost > 90 mmHg lub wzrost > 90 mmHg i >5 mmHg od wartości wyjściowej) były istotne: RR = 2,62 (95% CI: 1,06; 6,48), p = 0,0365, NNH = 13 (95% CI: 7; 105) oraz RR = 12,79 (95% CI: 1,70; 96,25), p = 0,0133, NNH = 11 (95% CI: 7; 25).

Tabela 247. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – bezpieczeństwo; populacja F/RF i F/G ≥ 12 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badanie AURORA F/RF F/G.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [#]	Liczba badań	Wynik* (95% CI)
Kategorie zdarzeń niepożądanych			
AEs ogółem	8 tyg.	1	1,01 (0,85; 1,20) p = 0,8928
AEs o łagodnym nasileniu	8 tyg.	1	1,11 (0,83; 1,48) p = 0,4894
AEs o umiarkowanym nasileniu	8 tyg.	1	0,82 (0,51; 1,32) p = 0,4221
AEs o poważnym (<i>severe</i>) vs nasileniu	8 tyg.	1	1,19 (0,33; 4,34) p = 0,7887
AEs zagrażające życiu	8 tyg.	1	0,95 (0,02; 47,76) p = 0,9816

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Punkt końcowy	Okres obserwacji [#]	Liczba badań	Wynik* (95% CI)
Ciężkie AEs (<i>serious</i>)	8 tyg.	1	0,43 (0,16; 1,21) p = 0,1116
Infekcyjne zaostrzenie mukowiscydozy w płucach	8 tyg.	1	0,27 (0,06; 1,29) p = 0,1009
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	8 tyg.	1	0,48 (0,04; 5,20) p = 0,5438
AEs prowadzące do zgonu	8 tyg.	1	0% vs 0%
Poszczególne zdarzenia niepożądane			
Ból głowy	8 tyg.	1	0,55 (0,27; 1,11) p = 0,0974
Zwiększona aktywność ALT	8 tyg.	1	16,23 (0,95; 278,34) p = 0,0546
Zwiększona aktywność AST	8 tyg.	1	16,23 (0,95; 278,34) p = 0,0546
Ból brzucha	8 tyg.	1	3,34 (0,71; 15,78) p = 0,1278
Zwiększona ilość plwociny	8 tyg.	1	0,72 (0,26; 2,01) p = 0,5248
Biegunka	8 tyg.	1	0,60 (0,20; 1,78) p = 0,3532
Kaszel	8 tyg.	1	0,16 (0,05; 0,53) p = 0,0026 NNT = 9 (6; 19)
Infekcyjne zaostrzenie mukowiscydozy w płucach	8 tyg.	1	0,22 (0,06; 0,75) p = 0,0160 NNT = 13 (8; 47)
Nudności	8 tyg.	1	0,21 (0,05; 0,96) p = 0,0445 NNT = 18 (10; 149)
Jakiegokolwiek AEs obejmujące wysypkę [^]	8 tyg.	1	0,76 (0,21; 2,78) p = 0,6825
Jakiegokolwiek AEs związane z podwyższoną aktywnością aminotransferazy	8 tyg.	1	7,64 (0,97; 60,18) p = 0,0536
Wyniki badań laboratoryjnych			
AST lub ALT >3 × GGN	8 tyg.	1	1,97 (0,37; 10,55) p = 0,4294
AST lub ALT >5 × GGN	8 tyg.	1	0,98 (0,06; 15,56) p = 0,9909
AST lub ALT >8 × GGN	8 tyg.	1	2,95 (0,12; 71,78) p = 0,5061
AST lub ALT >3 × GGN oraz całkowita bilirubina >2 × GGN	8 tyg.	1	-
AEs związane ze wzrostem aktywności AST lub ALT	8 tyg.	1	7,64 (0,97; 60,18) p = 0,0536
SAEs związane ze wzrostem aktywności AST lub ALT	8 tyg.	1	-
AEs związane ze wzrostem aktywności AST lub ALT prowadzące do czasowego przerwania leczenia	8 tyg.	1	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4820

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakافتور/tezakافتور/iwakافتور
+ iwakافتور)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Punkt końcowy	Okres obserwacji [#]	Liczba badań	Wynik* (95% CI)
AEs związane ze wzrostem aktywności AST lub ALT prowadzące do zakończenia leczenia	8 tyg.	1	2,86 (0,12; 69,67) p = 0,5180
Skurczowe ciśnienie krwi			
Średnia wartość wyjściowa (SD) [mmHg]	8 tyg.	1	MD = 1,10 (-2,47; 4,67) p = 0,5463
Zmiana w 4 tygodniu (SD)	4 tyg.	1	MD = 1,90 (-0,99; 4,79) p = 0,1979
Zmiana w 8 tygodniu (SD)	8 tyg.	1	MD = 2,50 (-0,44; 5,44) p = 0,0957
>140 mmHg, n/N	8 tyg.	1	RR = 1,31 (0,65; 2,65) p = 0,4508 RD = 0,03 (-0,05; 0,11) p = 0,4479
>140 mmHg oraz wzrost od wartości wyjściowej o >10 mmHg, n/N	8 tyg.	1	RR = 1,15 (0,40; 3,32) p = 0,7992 RD = 0,01 (-0,05; 0,06) p = 0,7988
Rozkurczowe ciśnienie krwi, średnia			
Średnia wartość wyjściowa (SD) [mmHg]	8 tyg.	1	MD = -0,10 (-2,44; 2,24) p = 0,9334
Zmiana w 4 tygodniu (SD)	4 tyg.	1	MD = 2,20 (0,29; 4,11) p = 0,0236
Zmiana w 8 tygodniu (SD)	8 tyg.	1	MD = 2,20 (0,08; 4,32) p = 0,0423
>90 mmHg, n/N	8 tyg.	1	RR = 2,62 (1,06; 6,48) p = 0,0365 NNH = 13 (7; 105)
>90 mmHg oraz wzrost od wartości wyjściowej o >5 mmHg, n/N	8 tyg.	1	RR = 12,79 (1,70; 96,25) p = 0,0133 NNH = 11 (7; 25)

+ 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

23.5 Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs Placebo + SoC; populacja heterozygot F/G w wieku ≥12 lat – porównanie pośrednie

Przeprowadzony przegląd systematyczny umożliwił odnalezienie 1 badania z randomizacją, w którym oceniano trójlekową terapię skojarzoną eleksakaftorem + tezakaftorem + iwakaftorem (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC) z terapią iwakaftorem (PBO+IVA+SoC), w populacji chorych na mukowiscydozę, będących heterozygotami pod względem mutacji F508del genu CFTR i obecną mutacją bramkującą (populacja F/G): *AURORA F/G (VX18-445-104, publikacja Barry 2021)*. Celem porównania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC ze standardowym postępowaniem w mukowiscydozie (SoC) u heterozygot F/G,

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

wykonano porównanie pośrednie przez wspólny komparator IVA+ SoC, uwzględniając 3 badania porównujące IVA z SoC: *STRIVE* (VX08-770-102, Ramsey 2011), *KONNECTION* (VX12-770-111, De Boeck 2014) i *KONDUCT* (VX11-770-110, Moss 2015). Odnalezione badania były wieloośrodkowymi próbami RCT 3 fazy, z podwójnym zaślepieniem.

Badania *AURORA F/G*, *STRIVE* i *KONDUCT* prowadzone było w układzie grup równoległych (*parallel*), natomiast w *KONNECTION* obecne były grupy o układzie naprzemiennym – pacjenci leczeni w pierwszym okresie przypisanymi interwencjami, po jego zakończeniu i okresie wypłukiwania (*washout*) rozpoczynali kolejny okres leczenia interwencjami z grupy przeciwnej – następowała zamiana interwencji (*crossover*).

Do badania *AURORA F/G* włączano pacjentów będących heterozygotami względem Phe508del-CFTR, z obecną mutacją bramkującą (*Phe508del-gating*, F/G) lub funkcji rezydualnej (*Phe508del-residual function*, F/RF). Natomiast do pozostałych badań włączano pacjentów z przynajmniej jednym allelem *CFTR* z mutacją bramkującą. Ze względu na brak danych dla podgrupy F/G w publikacjach źródłowych, wszystkie dane dotyczące charakterystyki włączonej populacji o genotypie F/G i wyników skuteczności uzyskanych w takiej podgrupie zaczerpnięto z materiałów dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny, gdzie autorzy mieli dostęp do danych z poziomu pacjenta [REDACTED]. Celem uzyskania jak najbardziej zbliżonych grup do porównania wykorzystano dane dla podgrupy pacjentów o genotypie F/G (włączając F/R117H), w wieku ≥ 12 lat (w *AURORA F/G* była to dolna granica wieku kwalifikująca do udziału w badaniu), po 8 tygodniach leczenia (okres leczenia w badaniu *AURORA F/G*).

Włączone badania charakteryzowały się bardzo dobrą jakością (uzyskując maksymalne 5 punktów w skali Jadad) oraz niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego w ocenie narzędzia ROB2.

Skuteczność kliniczna

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Tabela 248. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – skuteczność kliniczna; populacja F/G ≥ 12 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; wyniki porównania pośredniego opartego na badaniach z randomizacją 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.	8 tyg.	1 vs 1	
ppFEV1, zmiana bezwzględna	Związany ze śmiertelnością**, krytyczny	nie określono†	8 tyg.	1 vs 1	
Stężenie jonów chlorkowych w pocie, zmiana bezwzględna	Związany z predyktorem śmiertelności###, ważny	nie określono	8 tyg.	1 vs 1	
BMI, zmiana bezwzględna – ogółem	Związany ze śmiertelnością††, ważny	0,3 kg/m ²	8 tyg.	1 vs 1	
wskaźnik z-score masy ciała dla wieku	Związany ze śmiertelnością††, ważny	nie określono	8 tyg.	1 vs 1	

* 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 (17/17) 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, Ramos 2021, Rosenfeld 1997, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015, Stephenson 2017, Taylor-Robinson 2020; za: APD Kaftrio 2022);

^ 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 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del 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 2022*);
- †† wskaźniki stanu odżywienia (BMI, masa ciała, wskaźnik z-score masy ciała dla wieku) stanowiły istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności w 12 na 17 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, Ramos 2021, Schechter 2020, Stephenson 2015, Stephenson 2017; za: APD Kaftrio 2022*);
- ## 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 2022*).

23.6 Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs Placebo + SoC; populacja heterozygot F/RF w wieku ≥12 lat – porównanie pośrednie

Przeprowadzony przegląd systematyczny umożliwił odnalezienie 1 badania z randomizacją, w którym 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 heterozygotami pod względem mutacji F508del genu CFTR i obecną mutacją funkcji rezydualnej (populacja F/RF): *AURORA F/RF (VX18-445-104, publikacja Barry 2021)*. Celem porównania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC ze standardowym postępowaniem w mukowiscydozie (SoC) u heterozygot F/RF, wykonano porównanie pośrednie przez wspólny komparator TEZ/IVA+ SoC, uwzględniając badanie porównujące TEZ/IVA z SoC: *EXPAND (VX14-661-108, Rowe 2017)*. Odnalezione badania były wieloośrodkowymi próbami RCT 3 fazy, z podwójnym zaślepieniem.

Ogółem, dla porównania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+IVA+SoC oceniano łącznie 82 vs 81 chorych, a dla porównania TEZ/IVA+SOC vs PBO+SoC – 161 chorych (badanie *crossover*).

Badania charakteryzowały się takim samym okresem leczenia, wynoszącym 8 tygodni. W badaniu *AURORA F/RF* okres leczenia podlegający analizie poprzedzony był 4-tygodniowym okresem wstępnym (*run-in*), w którym wszyscy pacjenci F/RF byli leczeni TEZ/IVA [okres wstępny został zaprojektowany w celu ustalenia wiarygodnych wartości wyjściowych w trakcie leczenia (TEZ/IVA) dla danego okresu leczenia].

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Włączone badania charakteryzowały się bardzo dobrą jakością (uzyskując maksymalne 5 punktów w skali Jadad) oraz niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego w ocenie narzędzia ROB2.

Skuteczność kliniczna

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakافتور/tezakافتور/iwakافتور
+ iwakافتور)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

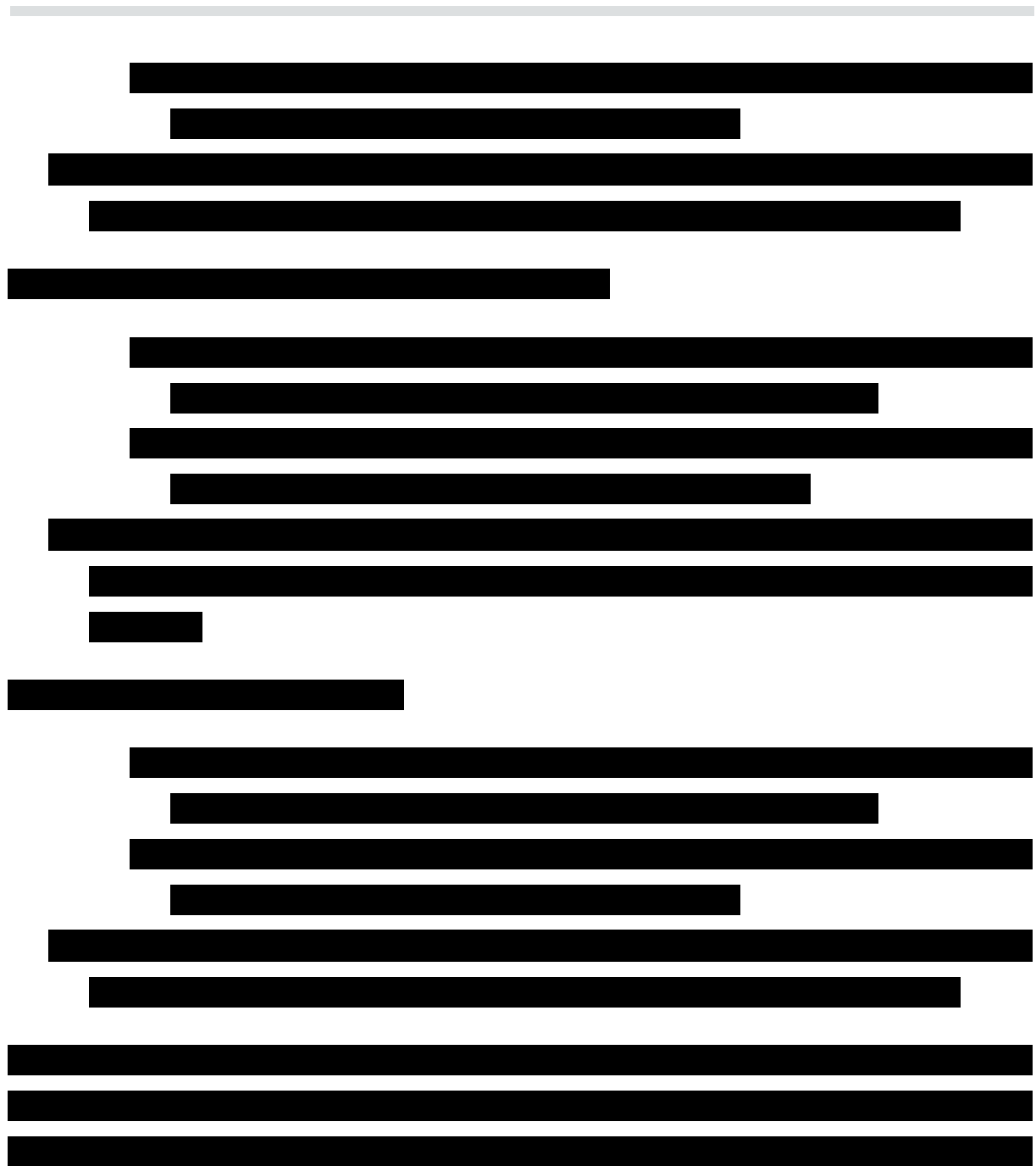


Tabela 249. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – skuteczność kliniczna; populacja F/RF ≥ 12 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; wyniki porównania pośredniego opartego na badaniach z randomizacją w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji.

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.	8 tyg.	1 vs 1	
ppFEV1, zmiana bezwzględna	Związany ze śmiertelnością**, krytyczny	nie określono†	8 tyg.	1 vs 1	
Stężenie jonów chlorkowych w pocie, zmiana bezwzględna	Związany z predyktorem śmiertelności###, ważny	nie określono	8 tyg.	1 vs 1	
BMI, zmiana bezwzględna – ogółem	Związany ze śmiertelnością††, ważny	0,3 kg/m ²	8 tyg.	1 vs 1	
wskaźnik z-score masy ciała dla wieku	Związany ze śmiertelnością††, ważny	nie określono	8 tyg.	1 vs 1	

* jeżeli liczba badań >1 w kolumnie przedstawiono wynik metaanalizy;

** wartość FEV1, w większości badań wyrażona jako odsetek wartości należącej (ppFEV1), stanowiła istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności we wszystkich (17/17) 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, Ramos 2021, Rosenfeld 1997, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015, Stephenson 2017, Taylor-Robinson 2020; za: APD Kaftrio 2022);

^ czcionką **bold** oznaczono wyniki istotne statystycznie ($p < 0,05$), zielone tło oznacza wynik na korzyść, a czerwone – na niekorzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC;

† 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 2022);

†† wskaźniki stanu odżywienia (BMI, masa ciała, wskaźnik z-score masy ciała dla wieku) stanowiły istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności w 12 na 17 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, Ramos 2021, Schechter 2020, Stephenson 2015, Stephenson 2017; za: APD Kaftrio 2022);

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 2022).

23.7 Kaftrio® + Kalydeco® + SoC; populacja heterozygot F/G lub F/RF w wieku ≥12 lat – badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Dane na temat skuteczności terapii ELX/TEZ/IVA+IVA w populacji pacjentów z mukowiscydozą i genotypie F/G i F/RF w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej odnaleziono w badaniach *CFFPR 2020* (opublikowanym w dokumencie *EPAR Kaftrio 2021*) [REDACTED]). Łącznie prezentują one informacje o 764 pacjentach z genotypem F/G i 1491 chorych z genotypem F/RF.

Skuteczność kliniczna

Wydolność płuc – parametr ppFEV1. W badaniu *CFFPR 2020* wykazano, że w populacji F/G wartość ppFEV1 wzrosła znamienne z 69,0% (SD: 26,1) do 73,3% (SD: 25,2) – średnia zmiana wyniosła 4,3 (SD: 9,6; 95% CI: 2,7; 5,9) p.p., a w populacji F/RF wzrosła istotnie z 66,6% (SD: 25,1) do 69,3% (SD: 24,8) – średnia zmiana wyniosła 2,7 (SD: 6,6; 95% CI: 1,7; 3,7) p.p. [REDACTED]

[REDACTED] W podgrupie pacjentów F/G wyjściowa wartość (w okresie roku przed rozpoczęciem terapii ELX/TEZ/IVA+IVA) wyniosła 75,03% (SD: 24,47, N = 583) i wzrosła o 4,88 (SD: 7,97, N = 443) p.p., a w podgrupie chorych F/RF odpowiednio 75,79% (SD: 24,21, N = 1229) i 2,27 (SD: 7,09, N = 897) p.p.

Bezpieczeństwo

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

23.8 Kaftrio® + Kalydeco® + SoC; populacja F/MF i F/F w wieku ≥12 lat – faza wydłużona badań AURORA F/MF i AURORA F/F (AURORA OLE)

Chorzy z populacji F/MF, którzy ukończyli planowany okres leczenia (24 tygodnie) w próbie AURORA F/MF oraz pacjenci z populacji F/F, którzy ukończyli zakładany okres terapii (4 tygodnie) w badaniu AURORA F/F, mogli wziąć udział w 196-tygodniowej fazie wydłużonej (OLE, z ang. *open-label extension*). Poniżej zaprezentowano dane przedstawiające utrzymywanie się efektu w przedłużonym okresie leczenia dla badania AURORA F/F, które pochodziły z fazy wydłużonej (publikacja *Griese 2021* [wyniki drugiej analizy interim fazy OLE, gdzie chorzy byli leczeni przez przynajmniej dodatkowe 24 tygodnie] oraz doniesienie konferencyjne *Daines 2021* [wyniki trzeciej analizy interim, leczenie przynajmniej przez 96 tygodni]). Mogli wziąć w niej udział chorzy z populacji F/MF, którzy ukończyli planowany okres leczenia (24 tygodnie) w próbie AURORA F/MF oraz pacjenci z populacji F/F, którzy ukończyli zakładany okres terapii (4 tygodnie) w badaniu AURORA F/F.

Skuteczność kliniczna

Jakość życia - kwestionariusz CFQ-R (*Cystic Fibrosis Questionnaire Revised*) – domena oddechowa.

W publikacji przedstawiającej wyniki fazy OLE (*Griese 2021*) podkreślono, że efekt odnotowany po 4 tyg. leczenia w próbie AURORA F/F (MD = 16,0 pkt. [95% CI: 12,1; 19,9]) utrzymał się w dalszej 24-tygodniowej obserwacji – MD wyniosła 14,3 pkt. (95% CI: 9,5; 19,2) w grupie chorych, którzy byli leczeni ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC łącznie przez 28 tygodni. Dalszą poprawę obserwowano w dłuższym okresie leczenia (łącznie 100 tygodni, *Daines 2021*): 18,0 (95% CI: 13,6; 22,5).

Efekt wykazany w badaniu AURORA F/MF (MD = 16,8 [95% CI: 14,4; 19,3]) również utrzymywał się w dalszej 24-tygodniowej obserwacji, prowadzonej w ramach fazy wydłużonej (łącznie 48 tygodni obserwacji [*Griese 2021*]): MD = 20,1 pkt. (95% CI: 17,6; 22,6) w grupie, która była leczona ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC łącznie przez 48 tygodni, i ulegał poprawie w dalszym okresie leczenia (łącznie 120 tygodni, *Daines 2021*) – zmiana 21,7 (95% CI: 19,1; 24,2) punktów.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Wydolność płuc – bezwzględna zmiana odsetka należnej wartości FEV1 (ppFEV1).

W publikacji przedstawiającej wyniki fazy OLE (*Griese 2021*) podkreślono, że efekt odnotowany po 4 tyg. leczenia w próbie *AURORA F/F* (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. Podobne wyniki odnotowano w dalszym okresie leczenia (łącznie 100 tygodni, *Daines 2021*): 11,5 (95% CI: 8,8; 14,2).

Efekt wykazany w badaniu *AURORA F/MF* (MD = 13,9 [95% CI: 12,7; 15,2]) utrzymywał się w dalszej 24-tygodniowej obserwacji, prowadzonej w ramach fazy wydłużonej (łącznie 48 tygodni obserwacji [*Griese 2021*]): 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. Po łącznie 120 tygodniach leczenia (*Daines 2021*), zmiany były zbliżone: 14,3 (95% CI: 12,7; 15,8).

Infekcyjne zaostrzenia płucne (ogółem i ciężkie).

W fazie OLE (*Griese 2021*) 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), w trakcie 2 analizy *interim*. Biorąc pod uwagę częstość na 100 pacjento-lat w ramach oceny przeprowadzonej w fazie OLE (*Griese 2021*) odnotowano zmniejszenie częstości infekcyjnych zaostrzeń płucnych względem wartości uzyskanych w próbie *AURORA F/MF* (odpowiednio 49,6 vs 64,9), natomiast w przypadku ciężkich infekcyjnych zaostrzeń wartości te były porównywalne (odpowiednio 12,2 vs 12,0).

W trzeciej analizie *interim* (doniesienie *Daines 2021*) oszacowania częstość występowania zaostrzeń płucnych przypadająca na 48 tygodni leczenia wyniosła 0,21 (95% CI: 0,17; 0,26) w populacji F/MF i była zbliżona do częstości obserwowanej w grupie terapii trójlekowej badania *AURORA F/MF* (0,37) i niższa niż częstość odnotowana w grupie placebo tego badania (0,98). Analogicznie, w podgrupie F/F częstość zaostrzeń płucnych w fazie OLE wynosiła 0,21 (95% CI: 0,14; 0,30), co było zbliżoną wartością do wyniku w podgrupie F/MF.

Wskaźnik BMI

W publikacji przedstawiającej wyniki fazy OLE (*Griese 2021*) podkreślono, że efekt (zmiana wskaźnika BMI) odnotowany po 4 tyg. leczenia w próbie *AURORA F/F* (MD = 0,53 kg/m² [95% CI: 0,39; 0,66])

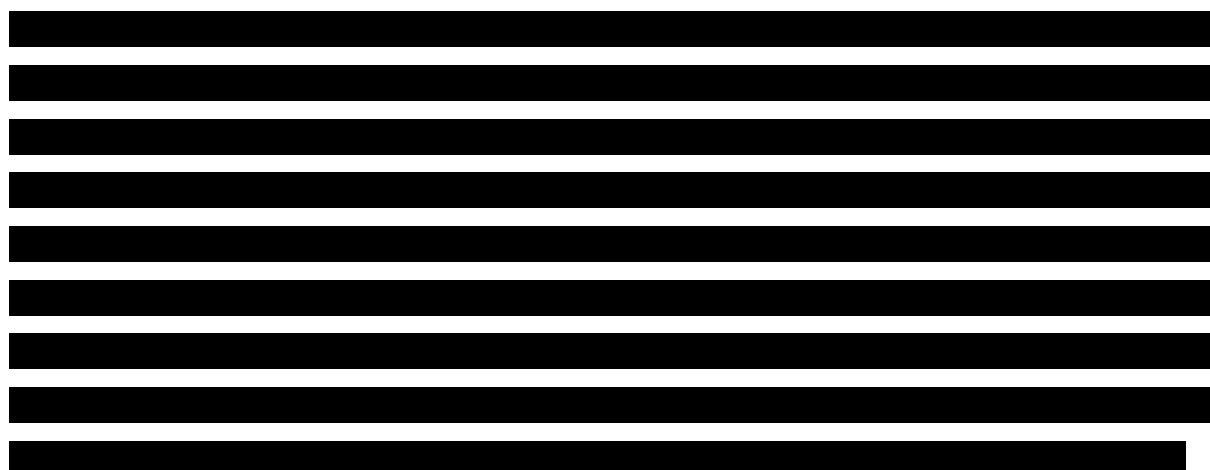
utrzymał się, a nawet znacząco zwiększył w dalszej 36-tygodniowej obserwacji – MD wyniosła 1,30 kg/m² (95% CI: 0,95; 1,65) w grupie chorych, którzy byli leczeni ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC łącznie przez 40 tygodni. W dłuższym okresie leczenia (łącznie 100 tygodni, *Daines 2021*) obserwowano dalszy wzrost wskaźnika BMI: 1,50 (95% CI: 1,03; 1,96).

Efekt wykazany w badaniu podstawowym *AURORA F/MF* (MD = 1,13 [95% CI: 0,99; 1,26]) utrzymywał się w dalszej 24-tygodniowej obserwacji, prowadzonej w ramach fazy wydłużonej (łącznie 48 tygodni obserwacji [*Griese 2021*]): 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. Po łącznie 120 tygodniach leczenia (*Daines 2021*), zmiana wskaźnika BMI wyniosła w tej grupie 1,58 (95% CI: 1,32; 1,84).

Stężenie jonów chlorkowych w pocie.

W publikacji przedstawiającej wyniki fazy OLE (*Griese 2021*) podkreślono, że efekt odnotowany po 4 tyg. leczenia w próbie *AURORA F/F* (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 – efekt ten ulegał dalszej poprawie i zmiany po około 100 tygodniach leczenia (*Daines 2021*) wynosiły -49,7 (95% CI: -55,0; -44,4) mmol/l.

Efekt wykazany w badaniu *AURORA F/MF* (MD = -45,0 [95% CI: -47,4; -42,5]) utrzymywał się w dalszej 24-tygodniowej obserwacji, prowadzonej w ramach fazy wydłużonej (łącznie 48 tygodni obserwacji [*Griese 2021*]), 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. W dalszym okresie leczenia (łącznie 120 tygodni, *Daines 2021*) zmniejszenie to utrzymywało się na podobnym poziomie: -45,8 (95% CI: -48,5; -43,0).



Bezpieczeństwo

W fazie wydłużonej (*Griese 2021*) 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 *AURORA F/MF* i *AURORA F/F*. 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. W dalszym okresie leczenia (łącznie 120 tygodni, *Daines 2021*) jakiegokolwiek AEs odnotowano u większości (98,4%) pacjentów, ale znaczna większość tych zdarzeń miała nasilenie łagodne do umiarkowanego – zdarzenia o ciężkim nasileniu, lub zagrażające życiu pacjenta obserwowano jedynie u około 17% leczonych pacjentów. Ciężkie (ang. *serious*) AEs odnotowano u około 25% chorych, natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia były rzadkie i dotyczyły jedynie około 2% ocenianych chorych. W fazie OLE odnotowano jeden przypadek zgonu, z powodu toksycznych efektów terapii oksykodonem – przypadek nie został uznany za związany z ocenianym leczeniem. Najczęściej w dłuższym etapie fazy OLE obserwowano infekcyjne zaostrzenia płucne (37,7%), a w dalszej kolejności kaszel (36,2%), ból gardła (26,1%), ból głowy (24,5%) oraz zapalenie śluzówki nosa i gardła (22,5%). Ogólne zwiększenie aktywności transaminaz odnotowano u 12,8% pacjentów: 7 (1,4%) przerwało czasowo leczenie, a 4 (0,8%) zakończyło leczenie z powodu tych zdarzeń, natomiast zdarzenia wysypki odnotowano u około 14,6% pacjentów i 1 (0,2%) chory zakończył leczenie z ich powodu.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

23.9 Kaftrio® + Kalydeco®; populacja F/x w wieku 6-11 lat – badania rzeczywistej praktyki klinicznej

W ramach oceny badań rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczących terapii ELX/TEZ/IVA u chorych z mukowiscydozą z co najmniej jedną mutacją F508del, w wieku 6-11 lat włączono jedno retrospektywne badanie obserwacyjne: *Anderson 2021*. Uwzględniono w nim 65 pacjentów.

Skuteczność kliniczna

Wyjściowa wartość ppFEV1 u chorych otrzymujących terapię ELX/TEZ/IVA w ramach wczesnego dostępu wynosiła 74% i zawierała się w zakresie 26%-125%. Zaznaczono, że byli to pacjenci z mukowiscydozą od łagodnej do ciężkiej postaci choroby. Po pierwszym kwartale leczenia chorzy zwiększyli swoją masę ciała o średnio 2,5 kg, a średni wzrost ppFEV1 wyniósł 13,3%. Po drugim kwartale masa ciała wzrosła względem wartości wyjściowej o 4,5 kg, natomiast ppFEV1 o 16,4%.

Bezpieczeństwo

W publikacji *Anderson 2021* nie podano informacji na temat punktów końcowych bezpieczeństwa. Wskazano jedynie, że w 3 przypadkach interakcje lekowe były przyczyną modyfikacji dawki preparatu.

23.10 Kaftrio® + Kalydeco® + SoC; populacja F/x w wieku ≥12 lat – badania rzeczywistej praktyki klinicznej

W ramach oceny badań rzeczywistej praktyki klinicznej z wykorzystaniem ELX/TEZ/IVA+IVA włączono 29 prób bez randomizacji: *Birmingham 2021, Bacon 2022, Beswick 2022* (publikacje *Beswick 2022* i *Beswick 2022a*), *Burgel 2021, DiMango 2021* (publikacje *DiMango 2021* i *DiMango 2021a*), *Djavid 2021, Douglas 2021, FitzMaurice 2022, Gabillard-Lefort 2022, Keyte 2022, Kim 2022, Korten 2022, Martin 2021, Martin 2022, Miller 2022, PROMISE* (NCT04038047; publikacje: *Nichols 2021* i *Nichols 2021a*), *O'Connor 2021, O'Shea 2021, Pallenberg 2021, Petersen 2021, Scully 2021, Sosinski 2021, Stapleton 2022, Stylemans 2022, Taylor-Cousar 2021, ██████████ Welsner 2022, Westhölter 2022* oraz *Wucherpennig 2022*.

W większości analizowanych badań przedstawiono informacje na temat skuteczności stosowania ELX/TEZ/IVA+IVA w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (poza badaniami *Douglas 2020, Martin*

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

2021 [REDACTED] gdzie podano tylko informacje dotyczące jakości życia). Ponadto w próbach *Beswick 2022*, *DiMango 2021*, *Douglas 2020*, *Martin 2021*, *PROMISE* [REDACTED] przedstawiono informacje na temat jakości życia pacjentów. Z kolei dane na temat bezpieczeństwa pochodziły z 7 badań (*Birmingham 2021*, *Burgel 2021*, *Djavid 2021*, *Keyte 2022*, *Martin 2022*, *O'Shea 2020* i *Stylemans 2022*). Uwzględniono także 2 badania, które prezentowały informacje o skuteczności i bezpieczeństwie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA u pacjentek w ciąży i/lub karmiących piersią (*O'Connor 2021* i *Taylor-Cousar 2021*).

łącznie w analizowanych próbach uwzględniono 2043 pacjentów. W badaniach homozygoty F/F stanowiły od 16% do 80% analizowanej populacji. W badaniach *Burgel 2021*, *Djavid 2021*, *FitzMaurice 2022*, *Martin 2021*, *Martin 2022*, *PROMISE* i *Wucherpfennig 2022* podano, że poza homozygotami F/F i heterozygotami F/MF występowały także inne F/x (w tym F/RF, F/G, F/inne oraz F/none).

Skuteczność kliniczna

Jakość życia – domena oddechowa kwestionariusza CFQ-R. W badaniu *DiMango 2021* 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, jak i statystycznie. Podobnie, znamienne statystycznie i klinicznie poprawy dla domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R stwierdzono po 6 i 12 miesiącach odpowiednio w próbach *PROMISE* i *Djavid 2021*.

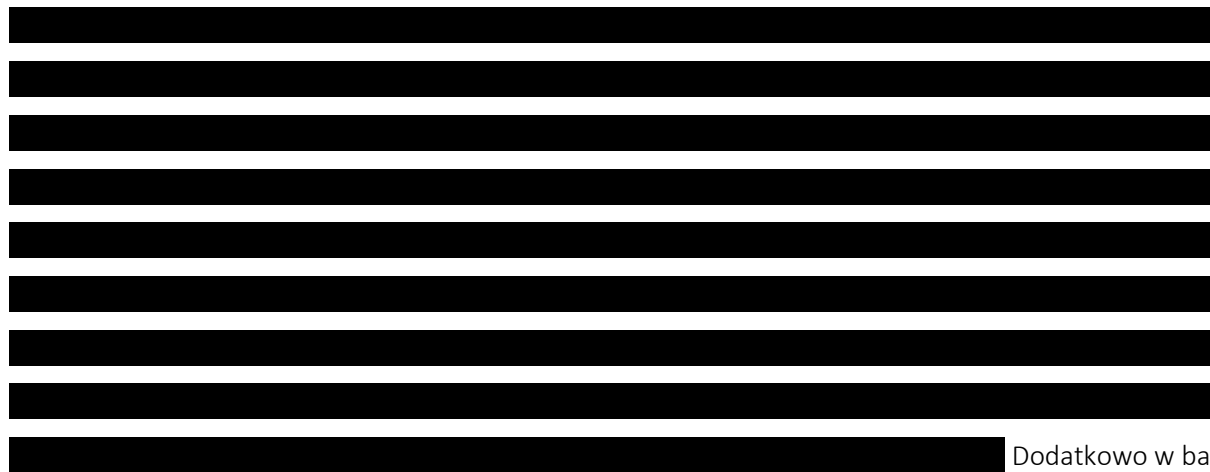
W badaniu *DiMango 2021* po 3 miesiącach leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA w podgrupie chorych leczonych wcześniej modulatorami CFTR, jak i chorych nie otrzymujących wcześniej modulatorów CFTR uzyskano istotną statystycznie poprawę wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R. Zmiany były również istotne klinicznie. Takie same wnioski dotyczą też tych podgrup w próbie *PROMISE*.

Objawy zatokowo-nosowe na podstawie zmian wyniku kwestionariusza SNOT-22. Wykazano istotną statystycznie i istotną klinicznie poprawę całkowitego wyniku kwestionariusza SNOT-22 o: -15,3 (SD: 11,3), $p < 0,001$ w badaniu *Beswick 2022*, -10,5 pkt., $p = 0,000003$ w próbie *DiMango 2020*, -10,18 (95% CI: -16,78; -3,58), $p = 0,004$ w badaniu *Douglas 2020* oraz $> 8,9$ pkt, $p < 0,0001$ w próbie *Stapleton 2022*.

Poprawa wyniku była obserwowano we wszystkich domenach kwestionariusza w badaniu *DiMango 2020* – zmiany w każdej domenie istotne statystycznie, a dla objawów pozanosowych również istotne klinicznie. W badaniu *Douglas 2020* zmiany istotne statystycznie odnotowano w obrębie domen oceniających objawy nosowe, pozanosowe oraz ze strony ucha/twarzy. Z kolei w próbie *Beswick 2022* zmiany były istotne statystycznie we wszystkich domenach, natomiast zmiany istotne klinicznie odnotowano w domenach oceniających objawy nosowe, objawy pozanosowe, zaburzenia psychiczne oraz zaburzenia snu.

Wśród pacjentów niestosujących 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* (była to 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 klinicznie, a w badaniu *Douglas 2020* o 8,50 (95% CI: -17,39; 0,39), $p = 0,06$ (zmiana nieznamiennie statystycznie).

Odczucia pacjenta związane ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA. W próbie *Martin 2021* podano, że po rozpoczęciu leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA pacjenci odnotowali szybkie i pozytywne efekty tak zdrowotne, jak i społeczne, która wpłynęły korzystnie na ich jakość życia oraz określanie nowych celów życiowych.



Dodatkowo w badaniu ankietowym *Keyte 2022* wykazano, że pomimo, iż większość respondentów przyznała, że cieszą się, że mogą stosować leczenie modulatorami CFTR (głównie ELX/TEZ/IVA+IVA), nadal dużym wyzwaniem jest ich samopoczucie psychiczne, a jako rozwiązanie sami pacjenci wskazali potrzebę proaktywnej psychoterapii.

Wydolność płuc – parametry ppFEV1, ppFVC oraz FEV1 i FVC. Średnia zmiana FEV1 wyrażona w litrach mieściła się w zakresie 0,27-0,54 i w większość analizowanych prób była znamienne statystycznie. Z kolei średnie zwiększenie ppFEV1 wynosiła w analizowanych badaniach od 6,1 do 17,3 p.p. i była istotna statystycznie w prawie wszystkich próbach, a ponadto w części z nich wartość ta wskazywała na bardzo wysoką skuteczność terapii ELX/TEZ/IVA+IVA (poprawa o ≥ 10 p.p.). Podobnie było dla oceny FVC – średnie zmiany wyrażone w litrach mieściły się w zakresie 0,3-0,6, a w punktach procentowych w zakresie od 7 do 12,4 p.p. – we wszystkich próbach były one istotne statystycznie.

Autorzy badania *DiMango 2021* zaznaczyli ponadto, że największy efekt zaobserwowano u pacjentów leczonych wcześniej modulatorami CFTR. W badaniach *Burgel 2021* i *PROMISE* podano wyniki wskazujące, że zarówno średnia zmiana ppFEV1, jak i ppFVC była znamienne tak w przypadku pacjentów stosujących wcześniej modulatory CFTR, jak i w przypadku chorych bez takiej terapii.

Wydolność płuc – pozostałe parametry. W większości analizowanych w próbie *Styemans 2022* dodatkowych parametrach spirometrycznych (DL_{CO} , K_{CO} , RV) stwierdzono istotną poprawę po blisko miesięcznej terapii ELX/TEZ/IVA+IVA. Znamiennych zmian nie zaobserwowano jedynie w ocenie całkowitej pojemności płuc. Z kolei w badaniu *Welsner 2022* odnotowano istotne zmiany w ocenie objętości zalegającej płuc po średnim okresie obserwacji wynoszącym 6,37 miesiąca. Podobnie wszystkie dodatkowe parametry (RV/TLC, MFEF, FEV1/FVC) uległy znamiennej poprawie po blisko miesiącu i ponad pół roku obserwacji oraz zastosowaniu ELX/TEZ/IVA+IVA odpowiednio w próbach *Korten 2022* i *FitzMaurice 2022*.

Zaostrzenia płucne. W próbie *Djavid 2021* w ciągu 12 miesięcy poprzedzających wdrożenie terapii stwierdzono 79 takich zaostrzeń, średnio 3,76 (SD: 1,16) na pacjenta. Po 12 miesiącach terapii ELX/TEZ/IVA+IVA wartość ta została zredukowana znamienne ($p < 0,001$) o 2,38 (SD: 2,20) do 1,38

zaostżeń (SD: 1,16) przypadających na pacjenta. Z kolei w badaniu *Sosinski 2021* podano, że liczba zaostżeń po okresie obserwacji wynoszącym średnio 6,63 miesiąca uległa redukcji z 2,63 na 2,45. W próbie *Styemans 2022* liczba zaostżeń infekcyjnych spadła z 0,33 do 0,07/miesiąc w ciągu 3 miesięcznego okresu obserwacji.

Infekcyjne zaostżenia płucne wymagające hospitalizacji. Częstość infekcyjnych zaostżeń płucnych wymagających hospitalizacji w badaniu *O'Shea 2020* uległa istotnemu statystycznie zmniejszeniu z 0,28/miesiąc przed rozpoczęciem leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA do 0,04/miesiąc w trakcie leczenia, $p < 0,001$.

Nieplanowane hospitalizacje. W badaniu *Martin 2022* w okresie 12 miesięcy poprzedzających terapię ELX/TEZ/IVA+IVA odsetek chorych wymagających niezaplanowanych hospitalizacji wyniósł 90,5% (57/63). Po rozpoczęciu tego leczenia uległ on znamiennej ($p < 0,0001$) redukcji do 31,8% (20/63). Średnia liczba dni takich hospitalizacji wyniosła 28,7 (SD: 20,4), a po rozpoczęciu leczenia 2,5 (SD: 5,0) – była to redukcja o 91%, która była znamieną statystycznie ($p < 0,0001$).

Wizyty medyczne i stosowanie antybiotyków związanych z zakażeniami. W próbie *Miller 2022* podano, że po 15-tygodniowym okresie stosowania ELX/TEZ/IVA+IVA odnotowano średnio o 3,51 (95% CI: -4,55, -2,47) mniej wizyt lekarskich w różnych lokalizacjach, o 2,5 (95% CI: -3,31; -1,78) mniej dni z wizytą u lekarza, o 0,16 (95% CI: -0,22; -0,10) mniej przyjęć do szpitala, o 0,62 (95% CI: -0,93; -0,31) mniej dni z wizytą związaną z zakażeniem, o 0,62 (95% CI: -0,81; -0,43) mniej dni w z wizytami ambulatoryjnymi z przepisaniem antybiotyku, o 0,78 (95% CI: -1,03; -0,54) mniej przepisanych różnych antybiotyków, a także o 16,08 (95% CI: -22,5; -9,66) mniej dni, w których pacjenci dostawali antybiotyki.

Ocena zmian zatokowych w obrazie TK i endoskopii. W próbie *Beswick 2022* zaobserwowano istotnie korzystne zmiany po 6 miesiącach terapii ELX/TEZ/IVA+IVA zarówno pod względem zajęcia zatok, jak i całkowitej punktacji Lunda-Mackaya (w obu przypadkach $p < 0,001$). Z kolei w próbie *Stapleton 2022* wskazano, że mediana całkowitego wyniku Lunda-Mackaya uległa znamiennej redukcji z 16 do 12 ($p = 0,0001$). Ponadto w ostatnim badaniu, na podstawie badania endoskopowego, wykazano istotną ($p = 0,0002$) redukcję całkowitego wyniku Lunda-Kennedy'ego z mediany 6,0 (IQR: 3; 8,5) do 2 (IQR: 1; 3,5).

Współczynnik BMI. Średnie zwiększenie wartości BMI oscylowało w analizowanych badaniach w zakresie od 0,4 kg/m² do 2,6 kg/m² i w większości analizowanych prób były to zmiany znamienne statystycznie,

a we wszystkich istotnie klinicznie. W badaniu *PROMISE* istotnie klinicznie zwiększenie BMI obserwowano tak w przypadku pacjentów stosujących wcześniej modulatory CFTR, jak i w przypadku chorych bez takiej terapii.

Współczynnik BMI (z-score). W przypadku oceny zmiany wskaźnika BMI wyrażonego jako z-score dla populacji pediatrycznej próby *PROMISE* odnotowano jego istotny wzrost o 0,30 dla wszystkich chorych włączonych do badania. Podobny znamieny wzrost stwierdzono też w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej podwójną terapią modulatorami CFTR, jak i podgrupie chorych bez wcześniejszej terapii modulatorami CFTR (odpowiednio o 0,20 i o 0,37. Istotnych zmian nie stwierdzono u pacjentów, którzy w okresie 90 dni przed pomiarami wyjściowymi otrzymywali IVA. Brak istotnych zmian w takiej ocenie odnotowano też w próbie *Korten 2022*.

Ponadto w badaniu *Stapleton 2022* podano także informacje o zmianie percentyla BMI dla populacji pediatrycznej tej próby (18 pacjentów w wieku od 12 do 19 lat). Wartość ta uległa zwiększeniu z 53 (IQR: 47; 69) do 58 i zmiana ta była znamienna ($p = 0,047$)

Masa ciała. W populacji ogólnej prób wykazano, że średnia zmiana masy ciała mieściła się w zakresie 2,7-7,4 kg, w przypadku większości prób były to zmiany istotne statystycznie. W badaniu *Burgel 2021* podano dodatkowo, że zarówno wśród chorych, którzy byli wcześniej leczeni modulatorami CFTR, jak i pacjentami, którzy takiej terapii nie otrzymali, zwiększenie masy ciała było znamienne i wynosiło odpowiednio średnio 3,4 i 4,5 kg. Z kolei zmiany w masie ciała wyrażonej jako z-score w badaniu *Korten 2022* nie wykazały istotnych różnic między wartością początkową, a końcową.

Stężenie jonów chlorkowych w pocie. Zakres zmniejszenie stężenia jonów chlorkowych w pocie wyniósł od -41,70 do -55 mmol/l w populacjach ogólnych analizowanych prób. W większości badań obserwowane zmiany były istotne statystycznie. Zmiany te były znamienne także dla podgrup z badania *PROMISE*, które otrzymywały lub nie wcześniej terapii modulatorami CFTR.

Test SIT. W badaniu *Bacon 2022* po terapii ELX/TEZ/IVA+IVA nie odnotowano istotnej różnicy w punktacji SIT ($p = 0,815$). Z kolei w próbie *Beswick 2022* wykazano znamienne poprawę punktacji testu SIT z 31,3 na 29,2 punktu, $p = 0,009$.

Kwestionariusz Zaburzeń Węchu. W próbie *Beswick 2022* wykazano znamienne poprawę punktacji Kwestionariusza Zaburzeń Węchu z 6,1 na 3,7 punktu, $p = 0,008$.

Zatkanie (*opacification*) szczeliny węchowej (*olfactory cleft*). W badaniu *Beswick 2022* nie stwierdzono istotnych różnic w tym punkcie końcowym po zastosowaniu ELX/TEZ/IVA+IVA.

Wpływ na kwalifikację do przeszczepienia płuc. W próbie *Birmingham 2021* przed rozpoczęciem terapii ELX/TEZ/IVA+IVA wszyscy pacjenci spełniali kryteria do wczesnego omówienia przeszczepienia lub mieli już skierowanie na jego wykonanie w ośrodku transplantacyjnym. Jednak poprawa funkcji płuc odnotowana po rozpoczęciu wspomnianego leczenia spowodowała zmianę kategoryzacji 7 pacjentów w taki sposób, że znaleźli się oni w grupie pacjentów bez wskazań do przeszczepienia (zmiana ta była znamienna, $p = 0,006$). Co więcej po rozpoczęciu leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA o 19 pacjentów mniej spełniało kryteria do skierowania na przeszczepienia zgodnie z wytycznymi CFF z 2019 r. (była to zmiana istotna statystycznie, $p = 0,0001$).

Z kolei w badaniu *Djavid 2021* podano, że 4 chorych było na liście transplantacyjnej lub rozpoczęło procedurę przeszczepienia na początku badania, a 5 pacjentów wymagało dodatkowego wsparcia tlenowego. Po zastosowaniu ELX/TEZ/IVA+IVA u jednej pacjenta wykonano przeszczepienie po 4 miesiącach trwania badania, jeden został usunięty ze wspomnianej listy, a u dwóch przeszczepienie zostało odroczone z uwagi na poprawę kliniczną. U wszystkich 5 pacjentów wymagających dodatkowego wsparcia tlenowego odnotowano zmniejszenie zapotrzebowania na nie.

Natomiast w próbie *Burgel 2021* podano, że w momencie rozpoczęcia terapii ELX/TEZ/IVA+IVA 16 pacjentów (6,5%) znajdowało się na liście oczekujących na przeszczepienie z medianą okresu oczekiwania wynoszącą 128 (IQR: 14; 266) dni, a kolejnych 37 pacjentów (15,1%) było rozważanych jako kandydaci do włączenia do procedury transplantacyjnej w ciągu kolejnych 3 miesięcy. W momencie zakończenia obserwacji badania, tylko 2 pacjentów otrzymało przeszczepienie. 11 (73%) pacjentów z 15, którzy byli na liście oczekującej została z niej usunięta, a 36 (97%) z 37 pacjentów, którzy byli rozważani jako kandydaci do przeszczepienia na początku badania, nie spełniało dłużej kryteriów klinicznej ciężkości choroby wymaganych do przeszczepienia płuc.

W badaniu *Martin 2022* wykazano, że przed jego rozpoczęciem na liście transplantacyjnej znajdowało się 25,4% pacjentów, a 74,6% chorych było rozważanych jako kandydaci do umieszczenia na niej. Po roku od wdrożenia terapii ELX/TEZ/IVA+IVA już tylko 4% chorych znajdowało się na liście transplantacyjnej, podczas gdy 96,0% pacjentów nie spełniało już kryteriów kwalifikacji do przeszczepienia płuc.

Ocena użyteczności zdrowotnej. W próbie *Beswick 2022* odnotowano znamiennej wzrost użyteczności zdrowotnej po 6 miesiącach terapii ELX/TEZ/IVA+IVA, ze średniej wartości 0,80 na 0,87, $p = 0,006$. Obserwowano zmiana była również istotna klinicznie.

Ocena produktywności i codziennej aktywności. W badaniu *Beswick 2022* po 6-miesięcznej terapii ELX/TEZ/IVA+IVA stwierdzono istotną poprawę w obrębie oceny prezenteizmu, pogorszenia aktywności oraz ogólnej utraty produktywności ($p \leq 0,049$) – nie odnotowano natomiast znamiennej różnic w ocenie absenteizmu.

Stosowanie leków współtowarzyszących. W badaniu *Beswick 2022* wykazano, że dla wszystkich terapii współtowarzyszących odsetki chorób jest stosujących pozostały na podobnym poziomie. Z kolei w próbie *Burgel 2021* wykazano, że po 3 miesiącach leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA odsetki chorych je stosujących uległy znamiennej redukcji, odpowiednio z 43,4% do 23,4% ($p < 0,0001$), z 28,1% do 19,8% ($p < 0,001$) i z 18,2% do 10,1% ($p < 0,0001$). Podobne dane odnaleziono również w próbie *Martin 2022*, gdzie odsetki chorych wymagających długookresowej terapii tlenowej, nieinwazyjnej wentylacji oraz żywienia dojelitowego po roku leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA zmniejszyły się odpowiednio z 73,0% do 30,0% ($p < 0,0001$), z 52,4% do 20,0% ($p < 0,0001$) i z 23,1% do 4,8%.

W próbie *Martin 2022* podano też, że w okresie 12 miesięcy poprzedzających terapię ELX/TEZ/IVA+IVA odsetek chorych stosujących dożylnie antybiotyki wyniósł 93,7% (59/63). Po rozpoczęciu tego leczenia uległ on znamiennej ($p < 0,0001$) redukcji do 36,5% (23/63). Średnia liczba tych leków/pacjenta/rok wyniosła 73,3 (SD: 62,1), a po rozpoczęciu leczenia 11,1 (SD: 24,4) – była to redukcja o 86%, która była znamiennej statystycznie ($p < 0,0001$).

Z kolei w badaniu *PROMISE* odnotowano istotne redukcje względem wartości wyjściowych po 6 miesiącach leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA w odsetku chorych stosujących: wziewne antybiotyki (z 51% [248/486] na 33,8% [145/429], $p < 0,005$) azytromycynę (z 49,0% [238/486] na 44,5% [191/429], $p = 0,01$), sól hipertoniczną (z 75,7% [368/486] na 68,3% [293/429], $p < 0,005$) oraz dornazę alfa (z 87,2% [424/486] na 81,6% [350/429], $p < 0,005$). Natomiast w badaniu *Gabillard-Lefort 2022* podano, że po 3 miesiącach analizowanej terapii liczba dni bez stosowania dożylnych antybiotyków wzrosła znamiennej ze średnio 68,2 (SD: 118,6) do 150 (SD: 138,8), $p < 0,001$.

Natomiast w próbie *Sosinski 2021* nie stwierdzono istotnych różnic pod względem stosowanych antybiotyków – zarówno wziewnych ($p = 0,10$), jak i doustnych/dożylnych ($p = 0,0857$), a także jakichkolwiek ($p = 0,549$).

Ocena skuteczności w czasie ciąży. W badaniu *O'Connor 2021* wykazano zmianę mediany ppFEV1 z 61% (zakres: 27-98) na 67% (zakres: 34-104) – mediana zmiany wyniosła 6 (zakres: 0-43) [p.p.] w medianie okresu obserwacji wynoszącej 4 miesiące po rozpoczęciu terapii ELX/TEZ/IVA+IVA. Nie zaobserwowano zaostrzeń wymagających hospitalizacji. Zmiana mediany BMI z 21 kg/m² (zakres: 16,9-29,47) na 22 kg/m² (zakres: 19,5-29,66).

Natomiast w próbie *Taylor-Cousar 2021* w czasie ciąży 5 kobiet było hospitalizowanych z powodu zaostrzeń chorób płuc, a 4 otrzymało dożylny antybiotyk. Trzydzieści kobiet wymagało podania doustnych antybiotyków z powodu zaostrzeń płucnych. Żadne zaostrzenie nie zostało uznane za związane z ELX/TEZ/IVA+IVA. U 5 kobiet, które przerwały wspomnianą terapię z uwagi na obawy o jej wpływ na płód, obserwowano pogorszenie (zmniejszenie spirometrii i/lub zaostrzone objawy), w tym jedna doświadczyła ciężkiego zaostrzenia płucnego z masywnym krwiopluciem i spadku ppFEV1 z 73% do 47%. Dwie kobiety, które nie stosowały ELX/TEZ/IVA+IVA na początku ciąży, rozpoczęły tę terapię w 3 trymestrze z powodu zaostrzenia choroby płuc/zatok.

Bezpieczeństwo

Informacje na temat profilu bezpieczeństwa ELX/TEZ/IVA+IVA odnaleziono jedynie w 7 próbach (*Birmingham 2021*, *Burgel 2021*, *Djavid 2021*, *Keyte 2022*, *Martin 2022*, *O'Shea 2020* i *Stylemans 2022*). W badaniach tych podkreślono, że analizowane leczenie było dobrze tolerowane i w większości przypadków nie stwierdzono przerwania ani zakończenia leczenia z powodu pojawiających się AEs. Tylko w 2 próbach (*Keyte 2022* i *Stylemans 2022*) odnotowano odpowiednio wysypkę, zapalenie płuc i zakażenie oraz polekowe uszkodzenie wątroby, potwierdzone biopsją, które skutkowały odpowiednio zakończeniem i przerwaniem terapii. Natomiast w próbie *Birmingham 2021* u 1 chorego zaobserwowano ciężkie AEs (zapalenie trzustki i zespół dystalnej niedrożności jelit), które wymagały hospitalizacji. Z kolei w próbie *O'Shea 2020* czasowo przerwano leczenie z powodu ostrego uszkodzenia nerek, które jednak nie było związane z ELX/TEZ/IVA+IVA. Najczęstszym AE, które uznawano za potencjalnie związane z terapią ELX/TEZ/IVA+IVA była wysypka. Ogólnie obserwowane zdarzenia niepożądane były łagodne.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Ocena bezpieczeństwa w czasie ciąży

Informacje takie zaprezentowano w badaniach *Taylor-Cousar 2021* i *O'Connor 2021*. W pierwszej z nich podano, że zgłoszono 28 komplikacji ciąży u 21 kobiet, które uznano za niezwiązane ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA. Wśród zdarzeń, które stwierdzono u więcej niż 1 kobiety były: cukrzyca ciążowa (n = 2), stan przedrzucawkowy (n = 2), przedwczesny poród (n = 2) oraz konieczność wykonania cesarskiego cięcia z przyczyn matczynych (n = 4) np. stan przedrzucawkowy, nieudane wywołanie porodu czy zapalenie błon płodowych. Jeden epizod zapalenia pęcherzyka żółciowego wymagający cholecystektomii oceniono jako związany ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA, a epizod stanu przedrzucawkowego u matki z wartością ppFEV1 po ELX/TEZ/IVA+IVA wynoszącą 29% i otrzymującej 5 leków z powodu *M. abscessus* w momencie poczęcia został oceniony jako możliwie związane z leczeniem ELX/TEZ/IVA+IVA.

Wśród 2 kobiet, które rozpoczęły leczenie ELX/TEZ/IVA+IVA w momencie laktacji (bez ekspozycji okołociążowej), u 1 wystąpiła cukrzyca ciążowa i nadciśnienie ciążowe. Ponadto zgłoszono 5 powikłań poporodowych u matek stosujących ELX/TEZ/IVA+IVA – wszystkie oceniono jako niezwiązane z używaniem tej terapii.

29 ciąż, podczas których matki stosowały ELX/TEZ/IVA+IVA w trakcie całego lub części okresu ich trwania, zakończyły się żywymi porodami. 7 ciąż (bez komplikacji) były 2 lub 3 trymestrze w momencie tworzenia publikacji. Łącznie zgłoszono 4 poronienia w pierwszym trymestrze u kobiet leczonych ELX/TEZ/IVA+IVA (8,9% wszystkich ciąż), z których 1 została uznana za niewiadomego związku ze wspomnianą terapią. Pięć niemowląt narażonych na ekspozycję na ELX/TEZ/IVA+IVA urodziło się przedwcześnie (przed 37 tygodniem ciąży) – żaden z tych przypadków nie został uznany za związany z prowadzoną terapią. Także żadne powikłanie odnotowano u niemowląt nie zostało uznane za związane ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA przez matkę. Nie stwierdzono żadnych powikłań u dzieci podczas karmienia piersią.

W próbie *O'Connor 2021* podano tylko, że odnotowano 1 poronienie, która mogło lub nie było związane ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA.

24 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 2022). W przebiegu choroby dochodzi do licznych powikłań, zarówno ze strony układu oddechowego (np. niedodma, nadciśnienie płucne, krwioplucie, alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna), jak i powikłań pozapłucnych (np. cukrzyca, stłuszczenie i marskość wątroby, zaburzenia czynności nerek, ostre zapalenie trzustki), które w konsekwencji prowadzą do śmierci pacjenta (APD Kaftrio 2022).

Bezpośrednią przyczyną mukowiscydozy są mutacje genu *CFTR*, który odpowiada za wytwarzanie białka CFTR, pełniącego funkcję 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 2022). 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 2022, APD Kaftrio 2022). 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,

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

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). Zasadniczo, całkowita lub prawie całkowita utrata transportu chlorków zależnego od CFTR określana jest mianem „minimalnej funkcji” (MF), natomiast niecałkowita utrata tej funkcji CFTR określana jest jako „funkcja rezydualna” CFTR. W programie badań klinicznych nad modulatorami CFTR stosowano nieco zmodyfikowaną klasyfikację, w tym w odniesieniu do definicji funkcji minimalnej. W zmodyfikowanej klasyfikacji wyróżniono trzy grupy mutacji: mutacje bramkowania (G, z ang. *gating*), mutacje funkcji rezydualnej (RF, z ang. *residual function*) oraz mutacje MF (MF, z ang. *minimal function*), stąd populacje heterozygotyczne oznaczane są odpowiednio F/G, F/RF oraz F/MF (APD Kaftrio 2022, 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 2022).

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.

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 –

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

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 2022*). 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 płucnych i stan odżywienia, a także poprawiającej jakość życia pacjentów, adresowanej do chorych o genotypach często występujących w Polsce, związanych z ciężkim przebiegiem choroby.

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, F/MF, F/RF oraz F/G, już od 6 roku życia. 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 2022*). W populacji w grupie chorych homozygotycznych pod względem mutacji F508del (F/F) oraz heterozygotycznych pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej funkcji (F/MF) w wieku ≥ 12 lat począwszy od 1 marca 2022 r. w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)” (załącznik B.112 do Obwieszczenia MZ 21/02/2022) możliwa jest refundacja leku Kaftrio + Kalydeco. W międzyczasie Komisja Europejska decyzją z dnia 26 kwietnia 2021 r. rozszerzyła wskazania rejestracyjne o pacjentów w wieku ≥ 12 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del, niezależnie od drugiego allelu, w oparciu o wyniki badania VX18-445-104 – 8-tygodniowego, podwójnie zaślepionego badania RCT u pacjentów z mukowiscydozą ≥ 12 lat będących heterozygotami z obecnością mutacji F508del i mutacji bramkującej lub funkcji rezydualnej (genotypy F/G and F/RF). Uznano, że efekt trójlekowej modulacji F508del-CFTR jest na tyle duży, że wystarcza obecność tylko pojedynczej mutacji F508del by osiągnąć oczekiwaną korzyść kliniczną. Następnie w dniu 7 stycznia 2022 r. Komisja wydała decyzję o objęciu rejestracją także dzieci w wieku 6-11 lat na podstawie badania VX18-445-106. W Polsce dostęp do modulatorów CFTR jest zatem zapewniony, jednak wciąż w ograniczonym zakresie – terapię Kaftrio + Kalydeco mogą otrzymać pacjenci w wieku ≥ 12 lat, z genotypem F/F lub F/MF, natomiast najślabszy dostęp do leczenia przyczynowego mają obecnie

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

pacjenci z genotypem F/MF w wieku 6-11 lat oraz chorzy heterozygotyczni F508del-dowolna mutacja jeszcze niesklasyfikowana w obrębie klas mutacji, dla których nierefundowana pozostaje terapia skojarzona Kaftrio + Kalydeco (jedyna zarejestrowana w tych populacjach chorych). W pozostałych grupach pacjentów wyróżnionych z uwagi na genotyp finansowane są modulatory CFTR, jednak również w tych populacjach możliwa do zastosowania jest najskuteczniejsza terapia Kaftrio + Kalydeco (*APD Kaftrio 2022*).

Wnioskowany program lekowy zakłada rozszerzenie refundacji produktu leczniczego Kaftrio o populację pacjentów w wieku 6-11 lat z genotypem F/F lub F/MF, a także pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*, bez względu na rodzaj mutacji na drugim allelu, a więc efektywnie program obejmie chorych w wieku 6 lub więcej lat z co najmniej jedną mutacją F508del. Pozwoli to na objęcie leczeniem skojarzeniem ELX/TEZ/IVA + IVA wszystkich chorych w obrębie populacji rejestracyjnej. Jednocześnie przedłożone analizy prowadzone będą w szerokiej populacji chorych, odpowiadającej populacji rejestracyjnej dla skojarzenia Kaftrio + Kalydeco, a tam, gdzie to będzie możliwe, z wyróżnieniem wyników dotyczących wspomnianych powyżej podgrup. Należy mieć na uwadze charakter ocenianej jednostki chorobowej (choroba rzadka), leczenie prowadzone dożywotnio oraz zróżnicowanie oceny (różne genotypy, różne komparatory, różne grupy wiekowe) i możliwość wykonania analizy ekonomicznej w horyzoncie dożywotnim, co prowadzi do konieczności oceny wszystkich dostępnych dowodów klinicznych w obrębie populacji rejestracyjnej. Z tego względu wyróżnianie nowej populacji refundacyjnej ze względu na genotyp i wiek miało charakter dodatkowy, służąc możliwości porównania z różnymi komparatorami, natomiast pełna ocena efektywności leku Kaftrio powinna dotyczyć łącznej populacji rejestracyjnej, która stanie się łączną populacją refundacyjną. Podejście to było już wcześniej zaakceptowane przez organy rejestracyjne oraz zagraniczne agencje HTA. Eksperti EMA wskazywali, że zastosowanie ocenianego modulatora CFTR ma wystarczająco szerokie spektrum oddziaływania, aby wpłynąć znacząco na poprawę wyników leczenia u chorych z co najmniej jedną mutacją F508del genu *CFTR*, niezależnie od rodzaju mutacji występującej na drugim allelu tego genu. Co więcej, eksperci EMA podnosili, że leczenie skojarzone ELX/TEZ/IVA + IVA przyniesie również korzyści kliniczne u pacjentów z genotypami F/RF czy F/G, dla których obecnie dostępne jest leczenie innymi modulatorami CFTR, które jest ukierunkowane na mutacje brankowania lub funkcji rezydualnej, a nie na leczenie pojedynczej zmiany w obrębie genu *CFTR* (*EPAR Kaftrio 2021, APD Kaftrio 2022*).

Celem niniejszego raportu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej Kaftrio + Kalydeco w populacji chorych na mukowiscydozę w wieku co najmniej 6 lat, z co najmniej jedną mutacją

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

F508del genu *CFTR*. Jako właściwe komparatory dla ocenianego, wnioskowanego leczenia w każdej rozpatrywanej populacji wybrano standardowe postępowanie medyczne, tj. zindywidualizowane postępowanie obejmujące standardowe terapie stosowane w celu opanowania określonych objawów mukowiscydozy (SoC), a także terapię dwulekową tezakaftor/iwakaftor (TEZ/IVA+IVA) w populacjach F/F oraz F/RF, oraz monoterapię iwakaftorem (IVA) w populacji F/G (*APD Kaftrio 2022*). Wnioskowana terapia będzie stosowana jednocześnie (jako dodana) z leczeniem standardowym (podobnie jak oceniane komparatory).

W celu określenia skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej Kaftrio + Kalydeco we wnioskowanej populacji 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. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań oceniających ogólnie chorych w wieku przynajmniej 6 lat, ale zidentyfikowano badania oceniające albo populację dzieci w wieku 6-11 lat, albo pacjentów w wieku 12 i więcej lat. Dla populacji pacjentów w wieku przynajmniej 12 lat odnaleziono badania porównujące poszukiwaną terapię z SoC w populacji o genotypie F/MF, a także badania porównujące oceniane leczenie z innymi modulatorami CFTR (iwakaftor, tezakaftor) w populacjach o genotypach F/RF oraz F/G. Z kolei dla populacji 6-11 lat odnaleziono tylko jedno badanie jednoramienne, oceniające terapię trójlekową w populacji homozygot F/F. Natomiast badania przeprowadzone w populacji przynajmniej 12 lat o genotypie 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 bezpośrednie 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. Dodatkowo, Wnioskodawca dostarczył własne porównania pośrednie, prowadzone

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

w oparciu o indywidualne dane pacjentów z badań klinicznych, które pozwoliły na dalsze porównanie ocenianej interwencji ze standardowym leczeniem (SoC): w populacji chorych ≥ 12 lat o genotypie F/RF oraz F/G, a także w populacji 6-11 lat o genotypie F/F. Wnioskodawca dostarczył również wyniki nieopublikowanego jeszcze w postaci pełnotekstowej publikacji (dostępny jedynie plakat konferencyjny) badania *GALILEO* oraz jego fazy wydłużonej – w próbie tej oceniono bezpośrednio ocenianą terapię w porównaniu do SoC, w populacji dzieci 6-11 lat o genotypie F/MF. W analizie uwzględniono również badania bez grupy kontrolnej, w których oceniano praktyczną efektywność stosowania terapii trójlekowej eleksaftor/tezaftor/iwakaftor w rutynowej praktyce klinicznej, a także przeglądy systematyczne odpowiadające analizowanemu problemowi decyzyjnemu.

W populacji dzieci 6-11 lat jedynym odnalezionym opublikowanym eksperymentalnym badaniem klinicznym była jednoramienna próba *AURORA 6-11 (VX-18-445-106)*, w której uwzględniono chorych o genotypie F/F lub F/MF, natomiast Wnioskodawca dostarczył również wyniki nieopublikowanego jeszcze badania *GALILEO (VX19-445-116)*, w którym porównano z SoC ocenianą terapię trójlekową w populacji dzieci 6-11 lat o genotypie F/MF. W badaniu *AURORA 6-11* zarówno w całej analizowanej populacji, jak i w podgrupach chorych z genotypem F/MF oraz F/F obserwowano istotną poprawę wszystkich ocenianych parametrów klinicznych, w szczególności wartości należnej FEV1 (poprawa o 10,2 p.p. w całej analizowanej populacji, w tym o 9,1 w populacji F/MF oraz o 11,2 w populacji F/F), zawartości jonów chlorkowych w pocie (zmniejszenie o -60,0 mmol/l ogółem oraz o -55,1 w populacji F/MF oraz -70,4 w populacji F/F) czy poprawy jakości życia w ocenie domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R (wzrost o 7,0 punktów ogółem oraz o 6,9 w populacji F/MF i 7,0 w populacji F/F). Terapia była przy tym bezpieczna, z typowymi zdarzeniami niepożądanymi dla klasy opisywanych leków, w większości o charakterze łagodnym do umiarkowanego. W nieopublikowanym jeszcze badaniu *GALILEO* również obserwowano istotną poprawę ocenianych parametrów skuteczności klinicznej, a efekt był istotnie lepszy w porównaniu z grupą kontrolną w postaci standardowego leczenia: poprawa należnej wartości FEV1 była o 11 punktów procentowych wyższa niż w grupie kontrolnej, spadek stężenia jonów chlorkowych w pocie był większy o 51,2 mmol/l w grupie terapii trójlekowej, natomiast poprawa jakości życia, wyrażona w zwiększeniu wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R była o 5,5 punktu wyższa w porównaniu ze standardowym leczeniem. Profil bezpieczeństwa był dobry i w przypadku niektórych zdarzeń niepożądanych (ogółem oraz kaszlu, bólu brzucha, bólu jamy ustnej i gardła oraz infekcyjnych zaostrzeń płucnych) odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka ich wystąpienia w porównaniu z leczeniem kontrolnym.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Zidentyfikowane badanie *AURORA F/RF F/G (VX18-445-104)* oceniało populację w wieku ≥ 12 lat i prezentowało wyniki porównania bezpośredniego ocenianej terapii trójlekowej z terapią dwulekową TEZ/IVA w populacji chorych F/RF oraz terapią iwakaftorem (IVA) w populacji F/G. W obu tych populacjach odnotowano korzystny efekt terapii trójlekowej względem danego komparatora w zakresie poprawy wartości należnej FEV1 (poprawa o 5,8 p.p. w populacji F/RF oraz o 2 p.p. w populacji F/G) stężenia chlorków w pocie (zmniejszenie odpowiednio o 24,8 mmol/l oraz 20,0 mmol/l), oraz poprawy jakości życia w ocenie domeny oddechowej CFQ-R (wzrost o 8,5 oraz 8,9 punktów). Obserwowany profil bezpieczeństwa był dobry, z większością obserwowanych AEs w nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. W obu tych populacjach porównania pośrednie ze standardową terapią, dostarczone przez Wnioskodawcę, prowadziły do podobnych wniosków: terapia trójlekowa względem standardowego leczenia istotnie poprawiała czynność płuc (poprawa o 8,7 p.p. w populacji F/RF oraz o 15,1 p.p. w F/G), zmniejszała stężenie jonów chlorkowych w pocie (zmniejszenie odpowiednio o 33,6 oraz o 64,1 mmol/l), oraz poprawiała jakość życia w ocenie domeny oddechowej CFQ-R (wzrost o 20,1 oraz 15,8 punktów). W porównaniu pośrednim odnotowano również istotny wzrost wartości wskaźnika BMI oraz poprawę należnej masy ciała dla wieku (z-score), która była istotna w podgrupie chorych z genotypem F/RF.

W ramach oceny terapii Kaftrio + Kalydeco vs SoC u chorych w wieku ≥ 12 lat, o genotypie F/MF uwzględniono dwa badania RCT, z czego jedno (*AURORA F/MF*) 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 *AURORA F/MF* 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 należnej 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 wyniszczenia organizmu. Odnotowano ponadto istotne statystycznie obniżenie stężenia

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

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, krwiotłucie 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 w wieku 12 lat lub więcej o genotypie F/F, po stronie ramienia Kaftrio + Kalydeco uwzględniono 3 badania z randomizacją (*AURORA F/F, Keating 2018* i *KEPLER*); 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. Tak samo, 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 należnej 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 *AURORA F/F* – 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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

tego parametru w badanych grupach chorych o genotypie F/F (w zakresie 89-103 mmol/l) wynik ten oznacza, 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 przedstawiających rzeczywiste warunki praktyki klinicznej. Dane takie odnaleziono dla populacji homozygot F/F w wieku ≥ 12 lat, populacji heterozygot F/MF w wieku ≥ 12 lat, populacji heterozygot F/G lub F/RF w wieku ≥ 12 lat oraz populacji F/x w wieku 6-11 lat i w wieku ≥ 12 lat. Jest to bardzo wiarygodna reprezentacja pacjentów z mukowiscydozą, gdyż łącznie w badaniach tych uwzględniono ponad 20,6 tysiąca chorych z 36 badań. Próby bez randomizacji, włączone do opisu niniejszych populacji, potwierdziły wnioskowanie płynące z badań eksperymentalnych – odnotowano w nich istotną poprawę parametrów spirometrycznych, wskaźnika BMI czy stężenia jonów chlorkowych w pocie, a także jakości życia wyrażonej jako domena oddechowa kwestionariusza CFQ-R, jak i bezpośrednich pozytywnych odczuć pacjentów i ich opiekunów co do analizowanej terapii przedstawionej jako wyniki badania ankietowego. Co ważne, zmiany te są znamienne statystycznie także w bardziej obciążonych populacjach, charakteryzujących się wyjściowymi wartościami ppFEV1 < 30%. Niezmiernie istotne jest również zaznaczenie, że zastosowanie ELX/TEZ/IVA+IVA wpływa też na pacjentów, którzy oczekują na przeszczepienie płuc – zmiany odnotowane już po kilku miesiącach tej terapii są na tyle znaczące, że chorzy ci mogą zrezygnować z udziału w procedurze transplantacyjnej. Ocena bezpieczeństwa wykazała, że ELX/TEZ/IVA+IVA jest dobrze tolerowany, a obserwowane AEs są nieczęste, łagodne i przemijające. Pewnym ograniczeniem oceny w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej może być fakt, że nie odnaleziono żadnych prób bez randomizacji z grupą kontrolną. Wskazać przy tym jednak trzeba, że ocena poprawy funkcji płuc wyrażonej jako ppFEV1 na podstawie badań typu *pretest-posttest* jest wiarygodna ze względu na znany i naturalny przebieg mukowiscydozy, w którym dochodzi do deterioracji tego parametru w czasie i nie jest możliwa stabilna, samoistna poprawa, więc można ją przypisać analizowanej terapii.

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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

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 20 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 2022*). 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 Kaftrio 2022*). 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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

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 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 2022*). 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 2022*).

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 niezmienionym 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 u pacjentów w wieku przynajmniej 12 lat, 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*). Wyniki dla populacji heterozygot F/RF oraz F/G w wieku przynajmniej 12 lat również wskazywały na dużą poprawę względem standardowego leczenia (w zakresie 8-15 punktów procentowych), a także na istotną poprawę względem terapii innymi modulatorami CFTR: TEZ/IVA dla F/RF (różnica 2 punktów procentowych) oraz IVA dla F/G (różnica 5,8 punktów procentowych). Analizy wskazywały również na podobnie wysoką poprawę względem standardowego leczenia w populacji dzieci 6-11 lat, o genotypie F/F lub F/MF – różnice w zmianie ppFEV1 wynosiły przynajmniej 10 punktów

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

procentowych. 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, oraz na potwierdzenie możliwości uzyskania zbliżonej, znaczącej poprawy ppFEV1 w bardziej zróżnicowanej populacji chorych leczonych w rutynowej praktyce klinicznej (poprawa ppFEV1 w większości włączonych badań bez randomizacji kształtowała się w zakresie około 9-11 p.p.). Co więcej, przeprowadzony przegląd walidacyjny wykazał, że istotnymi, niezależnymi (od wpływu FEV1) predyktorami przeżycia 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 2022*); 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 rzeczywistej praktyki klinicznej. Do odnalezionych badań klinicznych i bez randomizacji (z nielicznymi wyjątkami, w których oceniono heterozygoty F/x – bez wyróżnienia rodzaju mutacji na drugim allelu) włączano pacjentów z mutacjami określonymi w projekcie wnioskowanego programu, tj. F508del w układzie homozygotycznym (F/F) lub heterozygotycznym (F/MF, F/RF, F/G), w wieku 6-11 lat lub 12 lat i więcej. W opisywanych badaniach klinicznych wprowadzono kryterium określające wyjściową wartość FEV1, najczęściej w zakresie 40-90% wartości należytnej – co jest ograniczeniem nie uwzględnionym we wskazaniach rejestracyjnych wnioskowanych leków ani w proponowanym programie lekowym. 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*). Wobec tego populacja badań z randomizacją, obejmująca chorych z wyjściową wartością FEV1 w zakresie 40-90% wartości należytnej, jest reprezentatywna dla większości docelowej populacji wnioskowanego programu lekowego. Ponadto, dla populacji chorych o gorszej wydolności płuc, tj. ppFEV1 < 40% dostępne były próby rzeczywistej praktyki klinicznej (*Birmingham 2021, Burgel 2021, Carnovale 2021, Carnovale 2022, Djavid 2021,*

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Martin 2022, O'Shea 2020 i Stylemans 2022), w których potwierdzono, że trójskładnikowa terapia modyfikatorami CFTR pozwala na uzyskanie bardzo zbliżonej, istotnej poprawy ppFEV1 (średnio 12,1 p.p.) także w tej grupie chorych, z wysoce zaawansowaną chorobą płuc.

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 sierocznego przez EMA dla wnioskowanej terapii lekami Kaftrio i Kalydeco, w oparciu o spełnienie wymienionych kryteriów (*APD Kaftrio 2022*). 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, na podstawie badań eksperymentalnych obejmowały łącznie populację 644 osób, w tym 320 w genotypie F/MF, 192 w genotypie F/F, 82 w genotypie F/RF oraz 50 w genotypie F/G, natomiast w odnalezionych badaniach bez randomizacji uwzględniono łącznie ponad 20,5 tysiąca pacjentów. Wnioskowana terapia została zatem, pomimo statusu sierocznego, przebadana w dużej populacji pacjentów, zarówno w ramach badań klinicznych, jak i rzeczywistej praktyki klinicznej.

25 Ograniczenia

Ograniczenia włączonych badań:

- 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, zaostrzenia 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, Espel 2018, Fogarty 2012, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, Mayer-Hamblett 2002, McKone 2006, McKone 2015, Nkam 2017, Ramos 2021, Rosenfeld 1997, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015, Stephenson 2017, Taylor-Robinson 2020; za: APD Kaftrio 2022*). 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.
- Ogółem, odnaleziono badania eksperymentalne oceniały populacje chorych z przynajmniej jedną mutacją F508del w genie CFTR, ale oceniano w nich albo populacje 6-11 lat, albo populacje w wieku 12 lat lub więcej – niemniej jednak, wnioski całej analizy odzwierciedlają skuteczność ocenianego leczenia w całej populacji programu lekowego (chorych w wieku 6 lat lub więcej); ponadto odnaleziono szereg badań prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, które obejmowały swym zakresem całą populację wnioskowanego programu lekowego. Pomimo różnorodności analiz, biorąc pod uwagę grupy wiekowe, genotypy i komparatory, wyniki są spójne, wzajemnie się uzupełniają i potwierdzają, że efekt trójlekowej modulacji F508del-CFTR jest na tyle duży, że wystarcza obecność tylko pojedynczej mutacji F508del by osiągnąć oczekiwaną korzyść kliniczną.
- W ramach przeglądu nie zidentyfikowano badań, które prowadzone byłyby w większości polskiej populacji, co może ograniczać możliwość odniesienia ich wyników do ściśle polskich

warunków, w szczególności względem wieku pacjentów, jednak takie ograniczenie nie powinno być istotne i nie powinno wpływać na interpretację skuteczności terapii w danej populacji – jak podkreślają eksperci, „mediana wieku w momencie zgonu określona w Polsce na 24 lata nie jest parametrem, który należy porównywać do średniego wieku populacji chorych włączonych do badania. Wiek 24 lata nie jest wiekiem granicznym, którego dożywają polscy pacjenci, zaś w populacji żyjących pacjentów jest znaczący odsetek osób w wieku powyżej 30 i 40 roku życia. Dane dotyczące mediany wieku w momencie zgonu oraz średniego wieku populacji żyjących pacjentów nie powinny być podstawą do wnioskowania na temat skuteczności leków” (*KKdsChPD 2021*).

- W przeprowadzonej analizie uwzględnione badania oceniały analizowane terapie stosowane w połączeniu ze standardowym leczeniem (SoC), które również stanowiło komparator w niektórych porównaniach – z uwagi na szeroki zakres możliwych terapii stosowanych w ramach SoC może zachodzić obawa, że w polskiej praktyce klinicznej pojawią się różnice w standardowej terapii wobec tej stosowanej w badaniach, z uwagi na zakres refundowanych w Polsce środków. Eksperci wskazują jednak, że polscy pacjenci co do zasady nie są pozbawieni dostępu do dobrej jakości opieki medycznej i podstawowych świadczeń oraz podstawowych leków podtrzymujących, jednak w dużej mierze z powodu braku refundacji są obciążeni kosztami ich finansowania (zatem nie występuje różnica pomiędzy SoC w badaniach a polską praktyką, a wyłącznie różnica pomiędzy SoC a leczeniem refundowanym przez NFZ, *KKdsChPD 2021*).
- W badaniu *AURORA F/MF [NCT03525444, VX17-445-102, publikacja 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 *AURORA F/MF* i *AURORA F/F (VX17-445-103, publ. Heijerman 2019)* – faza *AURORA OLE (VX17-445-105, publikacja Griese 2021* opisuje wyniki analizy śródokresowej: drugiej analizy wstępnej [*interim*], wykonanej gdy ostatni pacjent ukończył 24 tydzień obserwacji). Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym przedstawiono również wyniki kolejnej analizy *interim* (trzecia analiza),

przeprowadzonej z datą odcięcia 25 marca 2021, wykonanej w momencie, gdy ostatni pacjent ukończył 96 tydzień leczenia (*Daines 2021*).

- W badaniach RCT analizy skuteczności nie przeprowadzono w populacji ITT, tylko w populacji mITT, którą zdefiniowano jako chorych poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej dawkę leku/placebo. Należy jednak zaznaczyć, że w badaniu *GALILEO* (VX19-445-116 [REDACTED]) wszyscy chorzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przydzielonego leczenia, w próbach *AURORA F/MF* (VX17-445-102, publ. *Middleton 2019*), *AURORA F/F* (VX17-445-103, publ. *Heijerman 2019*), *KEPLER* (VX18-445-109, publ. *Sutharsan 2021*), *Keating 2018* (VX16-445-001) i *AURORA F/RF F/G* (VX18-445-104, publ. *Barry 2021*) co najmniej jedną dawkę leku otrzymało przynajmniej około 99% pacjentów.
- Wszystkie wyniki badania *GALILEO* (NCT04353817; VX19-445-116) oraz niezakończonych jeszcze fazy rozszerzonej do tego badania *GALILEO-OLE* (NCT04545515; VX20-445-119) pochodzą z plakatu konferencyjnego oraz nieopublikowanych materiałów dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny [REDACTED] oraz częściowo z bazy *clinicaltrials.gov*. Są to jedyne wyniki dla populacji dzieci w wieku 6-11 lat będących heterozygotami F/MF pochodzące z wysokiej jakości badania eksperymentalnego z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, jednak można przypuszczać, że w niedalekiej przyszłości będą powszechnie dostępne w postaci publikacji pełnotekstowej.
- Wyniki dla populacji chorych na mukowiscydozę w wieku przynajmniej 12 lat o genotypie F/G i F/RF pochodzą z badania *AURORA F/RF F/G* (VX18-445-104, publ. *Barry 2021*), w którym terapię trójlekową ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC porównano ze standardem opieki dla poszczególnych populacji: IVA dla F/G (w tym F/R117H) i TEZ/IVA dla F/RF. Natomiast porównanie z PBO+SoC przeprowadzono za pomocą porównania pośredniego poprzez badania *AURORA F/G* (VX18-445-104, publikacja *Barry 2021*). Natomiast po stronie SoC (SoC+PBO) uwzględniono 3 badania: *STRIVE* (VX08-770-102, publikacja *Ramsey 2011*), *KONNECTION* (VX12-770-111, publikacja *De Boeck 2014*) i *KONDUCT* (VX11-770-110, publikacja *Moss 2015*) dla populacji F/G i *EXPAND* (VX14-661-108, publ. *Rowe 2017*) dla populacji F/RF. Ze względu na brak danych dokładnie dla populacji F/G w powyższych badaniach (włączano pacjentów z przynajmniej allelem *CFTR* z mutacją bramkującą [x/G]), przedstawiono wyniki analizy pochodzącej z materiałów dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny, w której autorzy korzystali z danych z poziomu pacjenta [REDACTED]. Podobnie, dla populacji F/RF korzystano z materiałów dostarczonych przez podmiot

odpowiedzialny [REDAKTOWANE], w których analizę przeprowadzono dla danych z poziomu pacjentów.

- Dane dla młodszej populacji homozygot F/F, w wieku 6-11 lat, dostępne były w jednoramiennym badaniu 3 fazy *AURORA 6-11 (VX-18-445-106, publ. Zemanick 2021)*, w którym brak jednak było grupy kontrolnej umożliwiającej porównanie ze standardową terapią. Jednak w materiałach dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny [REDAKTOWANE] wykonano porównanie pośrednie na podstawie dostępnych badań, które umożliwiłyby ocenę skuteczności terapii trójlekowej w stosunku do najlepszej dostępnej opieki medycznej (SoC+PBO). Z uwagi na brak badań z grupą kontrolną, która stanowiłaby element pośredni w tworzonym porównaniu (jedyne dostępne badanie dla ELX/TEZ/IVA w zakładanej populacji było próbą jednoramienną), autorzy analizy wykonali porównanie danych interwencji wykorzystując metaanalizę danych dla indywidualnych pacjentów (IPD, z ang. *individual patients data*) – dane pierwotne posłużyły do modelowania efektu terapeutycznego w ocenianych grupach interwencji w modelu mieszanym dla powtarzanych pomiarów (MMRM, z ang. *mixed model repeated measures*), a następnie wyznaczano efekt względny dla docelowego porównania.
- Większość wyników oceny jakości życia przeprowadzonej w badaniach *AURORA F/MF (VX17-445-102, abs. Fajac 2020)* i *AURORA F/F (VX17-445-103, abs. Majoor 2020)*, 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, 8 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*) *AURORA OLE (VX17-445-105, publikacja Griese 2021)* opisuje wyniki analizy drugiej analizy wstępnej [*interim*], wykonanej gdy ostatni pacjent ukończył 24 tydzień obserwacji, a doniesienie konferencyjne *Daines 2021* wyniki kolejnej analizy *interim* [trzecia analiza], przeprowadzonej z datą odcięcia 25 marca 2021, wykonanej w momencie, gdy ostatni

pacjent ukończył 96 tydzień leczenia). 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).

- Do badania *AURORA F/MF* (VX17-445-102, publ. *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 *AURORA F/F* (VX17-445-103, publ. *Heijerman 2019*), gdzie włączono 10 (9,3%) osób z FEV₁ < 40% wartości należnej. Biorąc jednak pod uwagę, że do wnioskowanego programu pacjenci z rozpoznaniem mukowiscydozy o genotypie F/F lub F/MF będą kwalifikowani, zgodnie z rejestracją wnioskowanych produktów leczniczych, bez względu na aktualną wartość ppFEV₁, włączenie wspomnianych pacjentów nie stanowi istotnego ograniczenia wnioskowania (a nawet zwiększa wiarygodność zewnętrzną badań).
- W badaniach *AURORA F/F* (VX17-445-103, publ. *Heijerman 2019*), *Keating 2018* (VX16-445-001), *KEPLER* (VX18-445-109, publ. *Sutharsan 2021*) i *AURORA F/RF F/G* (VX18-445-104, publ. *Barry 2021*) wszyscy pacjenci przechodzili okres wstępny (*run-in*), w którym byli poddawani terapii tezakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (lub iwakaftorem w populacji F/G), wobec czego oszacowania zmian ocenianych parametrów względem wartości wyjściowych nie można bezpośrednio odnieść do standardowej opieki mukowiscydozy (PBO+SoC), z którą wykonano porównanie pośrednie, ponieważ w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim po stronie PBO+SoC pacjenci nie otrzymują żadnego leczenia przyczynowego przez rozpoczęciem właściwego etapu badania z randomizacją; ograniczenie to działa jednak w kierunku konserwatywnym, tj. w kierunku niedoszacowania dodatkowej korzyści z terapii trójlekowej, gdyż ocena parametrów wyjściowych włączonej populacji (np. FEV₁, stężenia SwCl w pocie) wykonywana była po okresie *run-in*, kiedy to chorzy byli już przeleczeni i uzyskali poprawę wyników poszczególnych parametrów (a więc wykazanie istotnej statystycznie różnicy względem PBO+SoC w porównaniu pośrednim tym bardziej wskazuje na wysoką skuteczność terapii trójlekowej). 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 (VX16-445-001)* 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 *AURORA F/MF (VX17-445-102, publ. Middleton 2019)* i *AURORA F/F (VX17-445-103, publ. Heijerman 2019)*.
- Wyniki dużego badania prowadzonego w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej zaczerpnięto ze sprawozdania oceniającego (EPAR) produktu leczniczego Kaftrio (*EPAR Kaftrio 2021*) – *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:

- Ograniczona dostępność bezpośrednich porównań z niektórymi zakładanymi komparatorami skutkowałą koniecznością porównania pośredniego analizowanych interwencji. Wnioski z porównania pośredniego cechuje niższa wiarygodność niż porównania bezpośredniego (możliwego w populacji F/MF), należy jednak mieć na uwadze, że w populacjach F/F, F/RF i F/G w zakresie większości ocenianych punktów końcowych skuteczności bezpośrednio wykazano istotne statystycznie i klinicznie korzyści nad aktywną, dwuskładnikową lub jednoskładnikową 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 w większości na poziomie świadczącym, wg polskich konsultantów krajowych i ekspertów klinicznych, o „wyjątkowo wysokiej skuteczności” (*Stano-wisko PTM, KKdsChP i KKdsChPD 2019*)).

- Badania uwzględnione w porównaniu pośrednim dla populacji F/F w wieku przynajmniej 12 lat różniły się liczebnością pacjentów w poszczególnych ramionach. Do grup ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, uwzględnionych w 3 badaniach, zakwalifikowano 55 chorych w próbie *AURORA F/F (VX17-445-103, publ. Heijerman 2019)*, niemal połowę mniej w próbie *Keating 2018 (VX16-445-001)* (n = 28), a w badaniu *KEPLER (VX18-445-109, publ. Sutharsan 2021)* 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 (VX14-661-106, publ. Taylor-Cousar 2017)*, do 17 w badaniu *Donaldson 2018 (VX11-661-101)* 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 dla populacji F/F w wieku przynajmniej 12 lat 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 *AURORA F/F (VX17-445-103, publ. Heijerman 2019)* oraz *Keating 2018 (VX16-445-001)* po stronie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC leczenie trwało 4 tygodnie, podobnie w próbie *Donaldson 2018 (VX11-661-101)*. Wśród badań oceniających terapię trójlekową najdłużej leczono pacjentów badania *KEPLER (VX18-445-109, publ. Sutharsan 2021)*, gdzie okres leczenia wynosił 24 tygodnie. Okresy leczenia w pozostałych badaniach po stronie terapii dwulekowej były nieco dłuższe: 8 tygodni w próbie *Schwarz 2020 (VX16-661-114)* oraz 24 tygodnie w próbie *EVOLVE (VX14-661-106, publ. Taylor-Cousar 2017)* (należy zaznaczyć, że badanie to obejmowało największą liczebnie populację – ponad 500 pacjentów). Z kolei w porównaniu pośrednim dla populacji F/G

i F/RF w wieku przynajmniej 12 lat ze wszystkich badań wykorzystano wyniki po 8 tygodniach leczenia.

- Do części badań włączonych do analizy (*Keating 2018, Donaldson 2018*) kwalifikowano wyłącznie dorosłych pacjentów (≥ 18 roku życia), co może ograniczać zewnętrzną wiarygodność analizy (do wnioskowanego programu będą włączani pacjenci od 6 roku życia); niemniej w badaniach RCT o największych liczebnościach prób i stanowili 29% populacji (*AURORA F/F, AURORA F/MF, KEPLER*) uczestniczyli chorzy w wieku ≥ 12 lat, a zatem mający największy wpływ na wyniki przeprowadzonych metaanaliz, a także w największym, obejmującym ponad 3000 pacjentów, badaniu obserwacyjnym (*CFFPR 2020*), jednak w tym przypadku odsetek osób < 18 lat nie jest podany. Wyniki u dzieci w wieku 6-11 lat dla populacji F/MF pochodzą z badania RCT *GALILEO* (NCT04353817; *VX19-445-116*), w którym uczestniczyło 121 pacjentów, a w badaniu *AURORA 6-11* (*VX-18-445-106*, publikacja *Zemanick 2021*) uczestniczyli chorzy w wieku 6-11 lat o genotypie F/F i F/MF – 66 osób. Niemniej dalsze dowody naukowe w młodszej populacji pochodzą z badań bez randomizacji.
- W badaniach klinicznych z randomizacją (*AURORA F/MF [VX17-445-102], AURORA F/F [VX17-445-103], Keating 2018 [VX16-445-001], KEPLER [VX18-445-109], AURORA F/RF F/G [VX18-445-104]*) włączano pacjentów z wyjściową wartością FEV1 w zakresie 40–90% wartości należnej – co jest ograniczeniem nie uwzględnionym we wskazaniach rejestracyjnych wnioskowanych leków ani w proponowanym programie lekowym, ale można uznać, że wartość ppFEV1 $< 40\%$ to już postać ciężka mukowiscydozy, a $< 30\%$ stawowi klasyfikację do przeszczepienia. 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*).
- 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 2022*). Natomiast 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 względem terapii standardowej (PBO+SoC) wykazana w metaanalizie badań z randomizacją (populacja F/MF w wieku przynajmniej 12 lat), jak i w porównaniu pośrednim opartym na metaanalizach badań z randomizacją (populacja F/F w wieku przynajmniej 12 lat) wynosi 14 p.p. (F/MF), w młodszej populacji F/MF i F/G, w wieku 6-11 lat, wynik jest nieco niższy – wynosi 11 p.p., ale też wysoce skuteczny klinicznie. Również w pozostałych populacjach – F/g i F/RF – w porównaniu pośrednim opartym na wynikach badań RCT (i ich metaanalizach) wykazano wysoką poprawę ppFEV1 wnioskowanej terapii Kaftrio + Kalydeco względem terapii standardowej (PBO+SoC) rzędu 15 p.p. i prawie 9 p.p., wskazującą na wyjątkowo wysoką i 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.

- Opis interwencji w badaniach bez randomizacji włączonych do niniejszej analizy jest bardzo szczątkowy. Jednak z uwagi na fakt, że opisane badania prowadzone były po dopuszczeniu do stosowania produktu Kaftrio®, założyć można, że dawkowanie było zgodne z zalecanym. Ograniczeniem oceny w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej może być fakt, że nie odnaleziono żadnych prób bez z randomizacji z grupą kontrolną. Wskazać przy tym jednak trzeba, że oceny poprawy funkcji płuc wyrażonej jako ppFEV1 na podstawie badań typu *pretest-posttest* jest wiarygodna ze względu na znany i naturalny przebieg mukowiscydozy, w którym dochodzi do deterioracji tego parametru w czasie i nie jest możliwa stabilna, samoistna poprawa, więc można ją przypisać ELX/TEZ/IVA+IVA.

26 Wnioski końcowe

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

W 2020 roku terapia skojarzona Kaftrio (iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor) + Kalydeco (iwakaftor) została zarejestrowana w UE w grupie chorych homozygotycznych pod względem mutacji F508del (F/F) oraz heterozygotycznych pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji (F/MF) w wieku ≥ 12 lat, a od 1 marca 2022 r. refundowana w Polsce w ramach programu lekowego „*Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)*”. W międzyczasie Komisja Europejska decyzją z dnia 26

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

kwietnia 2021 r. rozszerzyła wskazania rejestracyjne o pacjentów w wieku ≥ 12 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del, niezależnie od drugiego allelu, w oparciu o wyniki badania *VX18-445-104* – 8-tygodniowego, podwójnie zaślepionego badania RCT u pacjentów z mukowiscydozą ≥ 12 lat będących heterozygotami z obecnością mutacji F508del i mutacji bramkującej lub funkcji rezydualnej (genotypy F/G i F/RF). Uznano, że efekt trójlekowej modulacji F508del-CFTR jest na tyle duży, że wystarcza obecność tylko pojedynczej mutacji F508del, by osiągnąć oczekiwaną korzyść kliniczną. Następnie w dniu 7 stycznia 2022 r. Komisja wydała decyzję o objęciu rejestracją leczenia także u dzieci w wieku 6-11 lat na podstawie badania *VX18-445-106*. Wnioskowany program lekowy zakłada finansowanie Kaftrio w pełnej populacji rejestracyjnej, poprzez obniżenie granicy wiekowej, celem przyspieszenia dostępności do leczenia przyczynowego przed wystąpieniem powikłań, oraz ogólnie umożliwienie dostępności do najskuteczniejszego trójskładnikowego leczenia przyczynowego wszystkim pacjentom z mukowiscydozą, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del. W Polsce sytuacja pacjentów z mukowiscydozą nie jest jednakowa. Najłatwiejszy dostęp do leczenia przyczynowego mają obecnie pacjenci z genotypem F/MF w wieku 6-11 lat oraz chorzy heterozygotyczni F508del-dowolna mutacja jeszcze niesklasyfikowana w obrębie klas mutacji, dla których nierefundowana pozostaje terapia skojarzona Kaftrio + Kalydeco – jedyna zarejestrowana w tych populacjach chorych. W pozostałych grupach pacjentów wyróżnionych z uwagi na genotyp finansowane są modulatory CFTR, jednak również w tych populacjach możliwe do zastosowania jest skojarzenie Kaftrio + Kalydeco.

Dostępne dowody naukowe wysokiej jakości, w tym metaanalizy badań RCT i porównania pośrednie, wskazują na wysoką skuteczność terapii Kaftrio + Kalydeco (prowadzonej jednocześnie ze standardowym leczeniem objawowym) w porównaniu do standardowego leczenia objawowego oraz dwulekowego skojarzenia modulatorów CFTR, przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa, w populacji pacjentów w wieku 6 lat lub starszych, z co najmniej jedną mutacją F508del genu *CFTR*, w tym także w nowych populacjach refundacyjnych. Pomimo różnorodności analiz, biorąc pod uwagę grupy wiekowe, genotypy i komparatory, wyniki są spójne, wzajemnie się uzupełniają i potwierdzają, że efekt trójlekowej modulacji F508del-CFTR jest na tyle duży, że wystarcza obecność tylko pojedynczej mutacji F508del by osiągnąć oczekiwaną korzyść kliniczną. 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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

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 przeszczepienie tego narządu.

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 uznanym, 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. Biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe potwierdzające efektywność kliniczną terapii skojarzonej Kaftrio + Kalydeco, w tym również w nowych populacjach refundacyjnych, należy umożliwić polskim pacjentom dostęp do najskuteczniejszego leczenia w obrębie całej populacji rejestracyjnej.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

27 Załączniki

27.1 Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie

27.1.1 AURORA F/MF

Tabela 250. Wyniki szczegółowej oceny ROB2 w badaniu *AURORA F/MF*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>AURORA F/MF</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 P.P.)	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 zaślepienie, pacjenci oraz personel danego ośrodka nie byli świadomi przydziału chorych do ramienia badania

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
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
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 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 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 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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
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		

27.1.1 AURORA F/F

Tabela 251. Wyniki szczegółowej oceny ROB2 w badaniu AURORA F/F.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	AURORA F/F	
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 P.P.)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, doniesienia konferencyjne	
Proces randomizacji		

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Częściowo tak	Randomizacja przy pomocy interaktywnego systemu sieciowego obsługiwane 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 obsługiwane przez zewnętrzny podmiot, z wykorzystaniem stratyfikacji względem wieku oraz wyjściowej wartości należnej 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
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 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	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 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 ogółem w ten sposób wykluczono tylko 1 (0,9%) pacjenta

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
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®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)**

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

27.1.2 AURORA F/RF F/G

Tabela 252. Wyniki szczegółowej oceny ROB2 w badaniu AURORA F/RF F/G.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	AURORA F/RF F/G	
Oceniane porównanie	ELX/TEZ/IVA vs aktywna kontrola (TEZ/IVA lub IVA)	
Oceniany punkt końcowy	Zmiana należnej wartości FEV1 (ppFEV1), zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie, zmiany wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R - wszystkie po 8 tygodniach leczenia, ocena bezpieczeństwa	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub P.P.)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Badanie opisane jako randomizowane, listy kodów randomizacji przygotowywane komputerowo, przez oddział Vertex Biometrics lub certyfikowaną niezależną firmę
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Przydział pacjentów do danej grupy realizowano przez interaktywny system internetowy, kody randomizacji były utajone
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Grupy leczenia 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, zaślepienie utrzymywano przez administrację takiej samej liczby tabletek w każdej z grup, podając odpowiednią liczbę tabletek placebo
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, personel medyczny oraz pracownicy firmy Vertex nie byli świadomi interwencji przydzielonej danemu pacjentowi
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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Częściowo tak	W analizie wykluczono pacjenta poddanego randomizacji, który nie otrzymał przepisanego leczenia, ale pacjent ten został błędnie poddany randomizacji w pierwszej kolejności
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
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	<p>Dane w ocenie zmiany wartości ppFEV1 były dostępne dla 115 osób w grupie terapii trójlekowej oraz 114 w grupie kontrolnej, co stanowiło znaczną większość pacjentów poddanych randomizacji którzy otrzymali leczenie - 229/258 (88,8%)</p> <p>Dane w ocenie zmiany stężenia chlorków w pocie były dostępne dla 120 osób w grupie terapii trójlekowej oraz 119 w grupie kontrolnej, co stanowiło znaczną większość pacjentów poddanych randomizacji którzy otrzymali leczenie - 239/258 (92,6%)</p> <p>Dane w ocenie zmiany wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R były dostępne dla 130 osób w grupie terapii trójlekowej oraz 126 w grupie kontrolnej, co stanowiło znaczną większość pacjentów poddanych randomizacji którzy otrzymali leczenie - 256/258 (99,2%)</p> <p>Ocenę bezpieczeństwa prowadzono wśród wszystkich 258 chorych, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali przynajmniej 1 dawkę przepisaneleczenia</p>
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	Punkty końcowe oceniano według uznanych, standardowych metod (pomiaru spirometryczne, pomiary laboratoryjne, zwalidowany kwestionariusz), tak samo w obu ramionach badania
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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
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
Ogółem		
Niskie		

27.1.3 GALILEO

Tabela 253. Wyniki szczegółowej oceny ROB2 w badaniu GALILEO.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	GALILEO	
Oceniane porównanie	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub P.P.)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Plakat konferencyjny i prezentacja, materiały dostarczone przez podmiot odpowiedzialny.	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizację w stosunku 1:1 do wyróżnionych grup przeprowadzono ze stratyfikacją ze względu na wartość pod względem wartości LC12.5 (<10 vs

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		≥10) i masy ciała (<30 kg vs ≥30 kg) w momencie skryningu.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	Nie określono szczegółowo sposobu przypisywania chorych do grup.
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 zaślepienie, 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 zaślepienie, 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
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 wszyscy pacjenci otrzymali przypisane leczenie.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<u>Bezwzględna zmiana wartości LCL_{2,5}, bezwzględna zmiana należnej wartości FEV1 (ppFEV1), zmiana stężenia jonów chlorokowych w pociu, zmiany wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R, TEAEs 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 wszyscy pacjenci otrzymali przypisane leczenie.
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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
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		

27.1.1 KEPLER

Tabela 254. Wyniki szczegółowej oceny ROB2 w badaniu *KEPLER*.

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 P.P.	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, doniesienia konferencyjne	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Badanie randomizowane, listy randomizacji generowane komputerowo przez podmiot niezależny od sponsora , zastosowano stratyfikację
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja prowadzona przez niezależny podmiot przy pomocy systemu komputerowego, z utajeniem alokacji pacjentów
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
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 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®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del 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, zmiany wskaźnika BMI, zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie, infekcyjne zaostrzenia płuc, 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

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
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		

27.1.2 Keating 2018

Tabela 255. 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 P.P.)	ITT	
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		

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
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 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 pocie, zmiany wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R, zmiana wartości współczynnika BMI, 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	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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
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		

27.1.3 EVOLVE

Tabela 256. 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 P.P.)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, doniesienia konferencyjne	

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
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 należna 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
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 niespełniających 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
<u>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</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	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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
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
<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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
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		

27.1.4 Donaldson 2018

Tabela 257. 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 P.P.)	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 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 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 przepisane leczenie w ramach oceny

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

		odpowiednio 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 lekczenia (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 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
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	Nie	brak

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?

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
--	-----	------

Ciężkie infekcyjne zaostrzenia płucne, infekcyjne zaostrzenia płucne, AEs ogółem

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
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	Nie	brak

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?

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

27.1.5 Schwarz 2020

Tabela 258. 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 P.P.)	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	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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del 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	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
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 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepiionych 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		
Średnie		

27.1.6 EXPAND

Tabela 259. Wyniki szczegółowej oceny ROB2 w badaniu EXPAND.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	EXPAND	
Oceniane porównanie	TEZ/IVA vs PBO (+SoC)	
Oceniany punkt końcowy	Zmiana należnej wartości FEV1 (ppFEV1), zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie, zmiany wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R - wszystkie po 8 tygodniach leczenia, ocena bezpieczeństwa	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub P.P.)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Badanie opisane jako randomizowane, przydział do grup w stosunku 1:1, komputerowa, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Przydział pacjentów do danej grupy realizowano przez interaktywny system internetowy, kody randomizacji były utajone
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Grupy leczenia były dobrze zbalansowane

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del 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 opisano jako podwójnie zaślepienie, zaślepienie utrzymywano przez administrację takiej samej liczby tabletek w każdej z grup, podając odpowiednią liczbę tabletek placebo
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, badacze, personel ośrodka oraz monitor kliniczny nie byli świadomi interwencji przydzielonej danemu pacjentowi
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	W analizie wykluczono pacjenta poddanego randomizacji, który nie otrzymał przepisanej lekczenia (pacjent został uznany za niespełniającego kryteriów włączenia)
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
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	<p>Dane w ocenie bezwzględnej zmiany wartości ppFEV1 były dostępne dla 161 osób w grupie terapii TEZ/IVA oraz 161 w grupie PBO, co stanowiło 99% pacjentów poddanych randomizacji którzy otrzymali leczenie</p> <p>Dane w ocenie zmiany stężenia chlorków w pocie były dostępne dla 161 osób w grupie terapii TEZ/IVA oraz 161 w grupie PBO, co stanowiło 99% pacjentów poddanych randomizacji którzy otrzymali leczenie</p> <p>Dane w ocenie zmiany wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R były dostępne dla 161 osób w grupie terapii TEZ/IVA oraz 161 w grupie PBO, co stanowiło 99% pacjentów poddanych randomizacji którzy otrzymali leczenie</p> <p>Dane w ocenie względnej zmiany wartości ppFEV1 były dostępne dla 161 osób w grupie terapii TEZ/IVA oraz 161 w grupie PBO, co stanowiło 99% pacjentów poddanych randomizacji którzy otrzymali leczenie</p> <p>Ocenę bezpieczeństwa prowadzono wśród 161 osób w grupie terapii TEZ/IVA oraz 161 w grupie PBO, co stanowiło 99% pacjentów poddanych randomizacji którzy otrzymali leczenie</p>

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
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	Punkty końcowe oceniano według uznanych, standardowych metod (pomiaru spirometryczne, pomiary laboratoryjne, zwalidowany kwestionariusz), tak samo w obu ramionach badania
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
Ogółem		
Niskie		

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

27.1.7 STRIVE

Tabela 260. Wyniki szczegółowej oceny ROB2 w badaniu STRIVE.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	STRIVE	
Oceniane porównanie	IVA vs PBO (+SoC)	
Oceniany punkt końcowy	Zmiana należnej wartości FEV1 (ppFEV1), zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie, zmiany wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R, zaostżenia płucne - wszystkie po 24 tygodniach leczenia, ocena bezpieczeństwa	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub P.P.)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Badanie opisane jako randomizowane, przydział do grup w stosunku 1:1, komputerowa, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Przydział pacjentów do danej grupy realizowano przez interaktywny system internetowy, kody randomizacji były utajone
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Grupy leczenia 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, zaślepienie utrzymywano przez administrację takiej samej liczby tabletek w każdej z grup, podając odpowiednią liczbę tabletek placebo
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, badacze, personel ośrodka oraz monitor kliniczny nie byli świadomi interwencji przydzielonej danemu pacjentowi
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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Częściowo tak	Randomizacji poddano 167 pacjentów (84 do IVA i 83 do PBO); 83 (99%) vs 78 (94%) pacjentów otrzymało przynajmniej jedną dawkę leku i wszyscy zostali uwzględnieni w analizie
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
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	<p>Dane w ocenie bezwzględnej zmiany wartości ppFEV1 były dostępne dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (IVA N=83, PBO N=78), co stanowiło 99% i 94% pacjentów poddanych randomizacji</p> <p>Dane w ocenie zmiany stężenia chlorków w pocie były wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (IVA N=83, PBO N=78), co stanowiło 99% i 94% pacjentów poddanych randomizacji</p> <p>Dane w ocenie zmiany wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R były dostępne dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (IVA N=83, PBO N=78), co stanowiło 99% i 94% pacjentów poddanych randomizacji</p> <p>Dane w ocenie zaostrzeń płucnych były dostępne dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (IVA N=83, PBO N=78), co stanowiło 99% i 94% pacjentów poddanych randomizacji</p> <p>Ocenę bezpieczeństwa prowadzono wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (IVA N=83, PBO N=78), co stanowiło 99% i 94% pacjentów poddanych randomizacji</p>
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 odpowiednia?	Nie	Punkty końcowe oceniano według uznanych, standardowych metod (pomiaru spirometryczne, pomiary laboratoryjne, zwalidowany kwestionariusz), tak samo w obu ramionach badania

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
Ogółem		
Niskie		

27.1.8 KONNECTION

Tabela 261. Wyniki szczegółowej oceny ROB2 w badaniu *KONNECTION*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>KONNECTION</i>	
Oceniane porównanie	IVA vs PBO (+SoC)	
Oceniany punkt końcowy	Zmiana należnej wartości FEV1 (ppFEV1), zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie, zmiany wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R, zmiany wartości BMI, zmiana wartości z-score BMI dla wieku - wszystkie po 8 tygodniach leczenia, ocena bezpieczeństwa	

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub P.P.)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Badanie opisane jako randomizowane, przydział do grup w stosunku 1:1
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Losowy przydział pacjentów do danej grupy
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Grupy leczenia były dobrze zbalansowane
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie w układzie naprzemiennym, opisano jako podwójnie zaślepienie, zaślepienie utrzymywano przez administrację placebo podawanego w taki sam sposób jak aktywnej interwencji
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 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	Randomizacji poddano 39 pacjentów (20 do 1. sekwencji IVA→PBO i 19 do 2. Sekwencji PBO→IVA); 3 (7,7%) pacjentów nie ukończyło badania (1 utraciono z obserwacji [sekwencja 2], 2 wymagało zastosowania leków skutkujących wydłużeniem okresu wyplukiwania – złamanie protokołu [po 1 w obu sekwencjach]), co skutkowało danymi dostępnymi danymi dla IVA N=37 (95%) i PBO N=38 (97%)
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
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	Dane w ocenie bezwzględnej zmiany wartości ppFEV1 były dostępne dla IVA N=37 (95%) i PBO N=38 (97%) pacjentów poddanych randomizacji

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		<p>Dane w ocenie zmiany stężenia chlorków w pocie były dostępne dla IVA N=37 (95%) i PBO N=38 (97%) pacjentów poddanych randomizacji</p> <p>Dane w ocenie zmiany wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R były dostępne dla dostępne dla IVA N=37 (95%) i PBO N=38 (97%) pacjentów poddanych randomizacji</p> <p>Dane w ocenie zmiany wartości BMI były dostępne dla dostępne dla IVA N=37 (95%) i PBO N=38 (97%) pacjentów poddanych randomizacji</p> <p>Dane w ocenie zmiany wartości z-score BMI dla wieku były dostępne dla dostępne dla IVA N=37 (95%) i PBO N=38 (97%) pacjentów poddanych randomizacji</p> <p>Ocenę bezpieczeństwa prowadzono wśród dostępne dla IVA N=37 (95%) i PBO N=38 (97%) pacjentów poddanych randomizacji</p>
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	Punkty końcowe oceniano według uznanych, standardowych metod (pomiaru spirometryczne, pomiary laboratoryjne, zwalidowany kwestionariusz), tak samo w obu ramionach badania
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

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
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
Ogółem		
Niskie		

27.1.9 KONDUCT

Tabela 262. Wyniki szczegółowej oceny ROB2 w badaniu *KONDUCT*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>KONDUCT</i>	
Oceniane porównanie	IVA vs PBO (+SoC)	
Oceniany punkt końcowy	Zmiana należnej wartości FEV1 (ppFEV1), zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie, zmiany wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R, zmiana wartości BMI - wszystkie po 24 tygodniach leczenia, ocena bezpieczeństwa	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub P.P.)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Badanie opisane jako randomizowane, przydział do grup w stosunku 1:1, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Przydział pacjentów do grup losowy, kody randomizacji były utajone
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Grupy leczenia były dobrze zbalansowane
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie opisano jako podwójnie zaślepienie, zaślepienie utrzymywane przez administrację placebo dopasowanego do aktywnej interwencji
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, badacze nie byli świadomi interwencji przydzielonej danemu pacjentowi
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	Randomizacji poddano 69 pacjentów do grup IVA (N=34) i placebo (N=35); wszyscy (100%) otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku i zostali uwzględnieni w analizie
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak

Brakujące dane dla punktów końcowych

3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	<p>Dane w ocenie bezwzględnej zmiany wartości ppFEV1 były dostępne dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (IVA N=34, PBO N=35), co stanowiło 100% pacjentów poddanych randomizacji</p> <p>Dane w ocenie zmiany stężenia chlorków w pocie były dostępne dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (IVA N=34, PBO N=35), co stanowiło 100% pacjentów poddanych randomizacji</p> <p>Dane w ocenie zmiany wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R były dostępne dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (IVA N=34, PBO N=35), co stanowiło 100% pacjentów poddanych randomizacji</p> <p>Dane w ocenie względnej zmiany wartości ppFEV1 były dostępne dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (IVA N=34, PBO N=35), co stanowiło 100% pacjentów poddanych randomizacji</p> <p>Ocenę bezpieczeństwa prowadzono wśród pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (IVA N=34, PBO N=35), co stanowiło 100% pacjentów poddanych randomizacji</p>
--	-----	--

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
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	Punkty końcowe oceniano według uznanych, standardowych metod (pomiaru spirometryczne, pomiary laboratoryjne, zwalidowany kwestionariusz), tak samo w obu ramionach badania
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
Ogółem		
Niskie		

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

27.2 Opis skal wykorzystanych w raporcie

27.2.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (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 2022*).

Tabela 263. 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 tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
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?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
2.2a. 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 informacji</u>
(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?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji/</u>
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły w dużym prawdopodobieństwie wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.) 2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.) 2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.1b ⁸ . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak 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> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.) 2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak 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> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.) 3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie
(Jeśli N/PN w 3.2.) 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.) 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak 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> nie/nie/brak informacji
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.) 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.) 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(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 264. 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 265. 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.	-

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Obydwie 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
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 wysokie				Pośrednie
		Wysokie w którejkolwiek części		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 266. 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	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
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		T/PT	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
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		N/PN/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Tabela 267. 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 268. 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 269. 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®
(eleksakافتor/tezakافتor/iwakافتor
+ iwakافتor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

27.2.2 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 270. 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.

27.2.3 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 271. 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?

27.2.4 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 272. 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 niepoddanej 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)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

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 273. 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 metodę 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

27.2.5 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 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),

- o 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 niewłączenie 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”.

Tabela 274. 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?	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>		uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone 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
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	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 [^] : szczegółowo populację szczegółowo 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>	RCTs	
		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)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		nie-RCT	
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
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?	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del 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>
	<i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>		jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono 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),
- 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.

27.2.6 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).

27.2.7 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

27.2.8 Smell Identification Test (SIT)

Test SIT to zwalidowany 40-punktowy, standaryzowany, nieinwazyjny, ilościowy test funkcji węchowych, który wykorzystuje 40 mikrokapsułkowanych pasków zapachowych w formie „scratch 'n sniff” (zakres punktacji: 0-40). Wyższe wyniki wskazują na większą dokładność i precyzyjność węchu. Istotna klinicznie zmiana (MCID) w teście SIT została zdefiniowana jako różnica co najmniej 4,0 punktów w skali dostosowanej do płci, co oznacza poprawę o ponad 10% (Beswick 2022a).

27.2.9 University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)

Test identyfikacji zapachu, wersja Uniwersytetu z Pensylwanii (UPSIT) to 40-punktowy psychofizyczny test węchowy przeprowadzany przy użyciu drapania (*scratch*) i wąchania (*sniff*) środków zapachowych. Test ma format odpowiedzi wielokrotnego wyboru. Spośród czterech możliwych wyborów, każdy prawidłowo zidentyfikowany środek zapachowy daje jeden punkt. Minimalna klinicznie istotna różnica (MCID) to 4 punkty. Wyniki są podzielone na kategorie funkcjonalne właściwe dla płci: normosmia [normalna wrażliwość na bodźce w obrębie układu węchowego], łagodna mikrosmia [hiposmia, zmniejszona zdolność do wyczuwania zapachów], umiarkowana mikrosmia, ciężka mikrosmia i całkowita anosmia [całkowity brak funkcji węchu; brak zdolności do wykrywania jednego lub więcej zapachów, tzw. ślepotą zapachową] (Bacon 2022).

27.2.10 Questionnaire of Olfactory Disorders (QOD)

Kwestionariusz Zaburzeń Węchu (QOD) służy do oceny upośledzenia funkcji węchu. Składa się z 17 pytań, podsumowanych za pomocą odpowiedzi w skali Likerta od 0, oznaczającego „nie zgadzam się” do 3, oznaczającej „zgadzam się”. Łączna punktacja kwestionariusza mieści się w zakresie 0-51, wyższe wyniki oznaczają gorsze zaburzenia węchu. Średnia minimalna klinicznie istotna różnica (MCID) dla QOD wynosi 5,2 (Beswick 2022a).

27.2.11 Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)

Kwestionariusz oceny produktywności i codziennej aktywności (WPAI) służy do oceny utraty produktywności pacjentów. Komponenty utraty produktywności obejmują absenteizm (nieobecność – czas nieobecności w szkole/pracy), prezenteizm (obniżona produktywność w pracy/szkole) oraz ogólne pogorszenie pracy/utratę produktywności z powodu choroby. Absencję oblicza się poprzez podzielenie liczby

straconych godzin przez sumę straconych godzin plus liczbę przepracowanych godzin. Prezenteizm, czyli obniżona produktywność w pracy/szkole, oraz upośledzenie aktywności raportuje się na skalach liczb całkowitych 0-10, a następnie wartości te są przekładane na wartości procentowe. Ogólne upośledzenie pracy/utrata produktywności oblicza się jako sumę nieobecności i iloczynu prezentyzmu i czasu w pracy/szkole (Beswick 2022).

27.2.12 Health Utility

Kwestionariusz służy do oceny użyteczności zdrowotnej (*Health Utility*), która ilościowo określa postrzeganie zdrowia przez pacjenta. Wartość ta mieści się w zakresie od 0,0, co oznacza zgon do 1,0, które odzwierciedla doskonały stan zdrowia. Jest to ocena niezależna od konkretnej choroby (Beswick 2022).

27.3 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Tabela 275. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w ocenie stosowania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w populacji chorych z mukowiscydozą z co najmniej jedną delecją F508 genu CFTR.

Bailey 2021	Dagenais 2020	Gramegna 2020	Guerra 2020	Johnson 2020	Krajewska 2022	McElvaney 2018	Meoli 2021	Southern 2020	Tice 2021	Wang 2022	Zaher 2021
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]											
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]											
NIE SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]											
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE 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	Włączano różne rodzaje badań bez dokładnego uzasadnienia	Włączano badania RCT oraz nie-RCT z powodu rzadkiego występowania mukowiscydozy, braku dużych badań klinicznych, brak jasnych rekomendacji dotyczących leczenia przewlekłego zapalenia jamy nosowej i zatok przynosowych u osób z mukowiscydozą	Włączano różne rodzaje badań bez dokładnego uzasadnienia	Włączano przeglądy, metaanalizy i badania pierwotne, w tym RCT i badania przedkliniczne bez dokładnego uzasadnienia	Włączono badania RCT celem wykonania wiarygodnych metaanaliz	Włączano różne rodzaje badań bez dokładnego uzasadnienia	Włączano jedynie badania RCT bez dokładnego uzasadnienia	Włączano różne rodzaje badań bez dokładnego uzasadnienia
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]											
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO Przeszukiwano	SPEŁNIONO Przeszukiwano	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

<i>Bailey 2021</i>	<i>Dagenais 2020</i>	<i>Gramegna 2020</i>	<i>Guerra 2020</i>	<i>Johnson 2020</i>	<i>Krajewska 2022</i>	<i>McElvaney 2018</i>	<i>Meoli 2021</i>	<i>Southern 2020</i>	<i>Tice 2021</i>	<i>Wang 2022</i>	<i>Zaher 2021</i>
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 bazę danych PubMed. Podano słowa kluczowe. Nie podano informacji na temat restrykcji dotyczących wyszukiwania.	Przeszukiwano bazy danych: Medline, Web of Science. Dodatkowo przeszukano referencje odnalezionych badań. Podano słowa kluczowe. Nie zastosowano ograniczeń językowych ani czasowych.	Przeszukiwano recenzowane czasopisma, doniesienia konferencyjne i komunikaty prasowe sponsorów. Nie podano słów kluczowych. Nie podano informacji na temat ograniczeń językowych ani czasowych.	Przeszukiwano bazę danych PubMed. Podano słowa kluczowe. Zastosowano ograniczenia czasowe (kwiecień 2016 – maj 2021) bez uzasadnienia. Nie podano informacji o ograniczeniach językowych.	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 to-ku, kontaktowano się również za autorami odnalezionych badań oraz producentami modulatorów CFTR w celu uzyskania dodatkowych informacji. Podano kwerendy.	bazy: Medline (Ovid), EMBASE. Źródła danych obejmowały także informacje od pacjentów i organizacji zrzeszających pacjentów, dokumenty rejestracyjne, informacje przesłane przez producentów i źródła szarej literatury (<i>grey literature</i>). Podano kwerendy. Nie zastosowano restrykcji czasowych ani językowych.	Przeszukiwano bazy: PubMed, Web of Science, Cochrane Library. Źródła danych obejmowały także referencje włączonych publikacji. Podano kwerendy. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Zastosowano ograniczenia językowe (angielski) bez uzasadnienia.	Przeszukiwano bazy danych: PubMed, Google Scholar oraz czasopismo Journal of the European Cystic Fibrosis Society. Podano słowa kluczowe. Zastosowano ograniczenia czasowe bez uzasadnienia.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

<i>Bailey 2021</i>	<i>Dagenais 2020</i>	<i>Gramegna 2020</i>	<i>Guerra 2020</i>	<i>Johnson 2020</i>	<i>Krajewska 2022</i>	<i>McElvaney 2018</i>	<i>Meoli 2021</i>	<i>Southern 2020</i>	<i>Tice 2021</i>	<i>Wang 2022</i>	<i>Zaher 2021</i>
											Nie zastosowano restrykcji językowych
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]											
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających selekcję	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających selekcję	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających selekcję	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających selekcję	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających selekcję	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających selekcję
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]											
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających ekstrakcję wyników	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających ekstrakcję wyników	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających ekstrakcję wyników	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających ekstrakcję wyników	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających ekstrakcję wyników	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających ekstrakcję wyników	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających ekstrakcję wyników
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]											
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]											
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE 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> czynniki zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doбором próby [pyt. 9]											

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

<i>Bailey 2021</i>	<i>Dagenais 2020</i>	<i>Gramegna 2020</i>	<i>Guerra 2020</i>	<i>Johnson 2020</i>	<i>Krajewska 2022</i>	<i>McElvaney 2018</i>	<i>Meoli 2021</i>	<i>Southern 2020</i>	<i>Tice 2021</i>	<i>Wang 2022</i>	<i>Zaher 2021</i>
SPEŁNIONO Przeprowadzono analizę RoB	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB	SPEŁNIONO Przeprowadzono analizę RoB	NIE SPEŁNIONO Przeprowadzono analizę RoB, ale nie przedstawiono wyników dla wszystkich włączonych badań	SPEŁNIONO Przeprowadzono analizę RoB	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]											
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]											
NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE DOTYCZY
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	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB	SPEŁNIONO Przeprowadzono analizę RoB	NIE SPEŁNIONO Jedynie przedstawiono wyniki analizy RoB dla części włączonych badań	SPEŁNIONO Uwzględniono badania RCT o niskim RoB	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy 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	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB	SPEŁNIONO Przeprowadzono analizę RoB	NIE SPEŁNIONO Jedynie przedstawiono wyniki analizy RoB dla części włączonych badań	SPEŁNIONO Uwzględniono badania RCT o niskim RoB	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]											
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

<i>Bailey 2021</i>	<i>Dagenais 2020</i>	<i>Gramegna 2020</i>	<i>Guerra 2020</i>	<i>Johnson 2020</i>	<i>Krajewska 2022</i>	<i>McElvaney 2018</i>	<i>Meoli 2021</i>	<i>Southern 2020</i>	<i>Tice 2021</i>	<i>Wang 2022</i>	<i>Zaher 2021</i>
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	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO Jedynie przedstawiono wyniki analizy RoB dla części włączonych badań	NIE SPEŁNIONO	NIE DOTYCZY
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 informacje o tym, że opracowanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych oraz, że nie wykazują oni żadnego potencjalnego konfliktu interesów	SPEŁNIONO Autorzy podali informacje o braku konfliktu interesów.	SPEŁNIONO Autorzy podali informacje o braku konfliktu interesów.	SPEŁNIONO Autorzy przedstawili potencjalne konflikty interesów oraz brak zewnętrznego finansowania opracowania	SPEŁNIONO Autorzy podali informację o braku konfliktu interesów oraz o źródle finansowania przeglądu.	SPEŁNIONO Autorzy przedstawili źródło finansowania przeglądu oraz zadeklarowali brak konfliktu interesów	SPEŁNIONO Autorzy przedstawili źródło finansowania przeglądu oraz potencjalne konflikty interesów	SPEŁNIONO Autorzy podali informację o braku konfliktu interesów oraz o źródle finansowania przeglądu.	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów oraz brak zewnętrznego finansowania opracowania
KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	UMIARKOWANA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

27.4 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

- Anderson 2021** Anderson A, McCoy L, Pettit RS, Wright BA, Lubsch . Early insurance coverage of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor for cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2021; 56(12):4053-4054
- Bacon 2022** Bacon DR, Stapleton A, Goralski JL, Ebert CS Jr, Thorp BD, Nouraie M, Shaffer AD, Senior BA, Lee SE, Zemke AC, Kimple A. Olfaction before and after initiation of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in a cystic fibrosis cohort. *Int Forum Allergy Rhinol* 2022; 12(2):223-226
- Barry 2021** Barry PJ, Mall MA, Álvarez A, Colombo C, de Winter-de Groot KM, Fajac I, McBennett KA, McKone EF, Ramsey BW, Sutharsan S, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Ahluwalia N, Jun LS, Moskowitz SM, Prieto-Centurion V, Tian S, Waltz D, Xuan F, Zhang Y, Rowe SM, Polineni . Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del-Gating and -Residual Function Genotypes. *N Engl J Med* 2021; 385(9):815-825
- Birmingham 2021** Birmingham B, Rueschhoff A, Ratti G, Nesmith A, Goodwin D, Gray S, Flume P, Solomon GM, Cohen L, Garcia B. Short-term effect of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor on lung function and transplant planning in cystic fibrosis patients with advanced lung disease. *J Cyst Fibros* 2021; 20(5):768-771
- Beswick 2022a** Beswick DM, Humphries SM, Balkissoon CD, Strand M, Vladar EK, Ramakrishnan VR, Taylor-Cousar J. Olfactory dysfunction in cystic fibrosis: Impact of CFTR modulator therapy. *J Cyst Fibros* 2021
- Beswick 2022** Beswick DM, Humphries SM, Balkissoon CD, Strand M, Vladar EK, Lynch DA, Taylor-Cousar J. Impact of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Therapy on Chronic Rhinosinusitis and Health Status: Deep Learning CT Analysis and Patient-reported Outcomes. *Ann Am Thorac Soc* 2022; 19(1):12-19
- Burgel 2021** Burgel PR, Durieu I, Chiron R, Ramel S, Danner-Boucher I, Prevotat A, Grenet D, Marguet C, Reynaud-Gaubert M, Macey J, Mely L, Fanton A, Quetant S, Lemonnier L, Paillasseur JL, Da Silva J, Martin. Rapid Improvement after Starting Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204(1):64-73
- Carnovale 2021** Carnovale V, Iacotucci P, Terlizzi V, Colangelo C, Medio P, Ferrillo L, De Gregorio F, Francalanci M, Taccetti G, Buonauro S, d'Ippolito M, Marsicovetere G, D'Andria M, Ferrara N, Salvatore . Effectiveness and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease with the Phe508del/minimal function genotype. *Respir Med* 2021; 189:106646
- Carnovale 2022** Carnovale V, Iacotucci P, Terlizzi V, Colangelo C, Ferrillo L, Pepe A, Francalanci M, Taccetti G, Buonauro S, Celardo A, Salvadori L, Marsicovetere G, D'Andria M, Ferrara N, Salvatore D. Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for the *F508del* Mutation and Advanced Lung Disease: A 48-Week Observational Study. *J Clin Med*. 2022 Feb 16;11(4):1021.
- EPAR Kaftrio 2021** EPAR Kaftrio 2021. EMA. Assessment report. Kaftrio. EMA/713972/2021. 11 November 2021. Dostępne online na stronie: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-h-c-005269-x-0008-g-epar-public-assessment-report-variation_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.

- De Boeck 2014** De Boeck K, Munck A, Walker S, Faro A, Hiatt P, Gilmartin G, Higgins . Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. J Cyst Fibros 2014; 13(6):674-680
- DiMango 2021** DiMango E, Overdeest J, Keating C, Francis SF, Dansky D, Gudis . Effect of highly effective modulator treatment on sinonasal symptoms in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2021; 20(3):460-463
- DiMango 2021a** DiMango E, Spielman DB, Overdeest J, Keating C, Francis SF, Dansky D, Gudis D. Effect of highly effective modulator therapy on quality of life in adults with cystic fibrosis. Int Forum Allergy Rhinol 2021; 11(1):75-78
- Djavid 2021** Djavid AR, Thompson AE, Irace AL, Gusman E, Altman K, DiMango EA, Keating C. Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Advanced Cystic Fibrosis Lung Disease. Ann Am Thorac Soc 2021; 18(11):1924-1927
- Donaldson 2018** Donaldson SH, Pilewski JM, Griese M, Cooke J, Viswanathan L, Tullis E, Davies JC, Lekstrom-Himes JA, Wang L. 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 2021** Douglas JE, Civantos AM, Locke TB, Sweis AM, Hadjiliadis D, Hong G, Dorgan DJ, Kohanski MA, Palmer JN, Adappa N. Impact of novel CFTR modulator on sinonasal quality of life in adult patients with cystic fibrosis. Int Forum Allergy Rhinol 2021; 11(2):201-203
- FitzMaurice 2022** FitzMaurice TS, McCann C, Nazareth D, Shaw M, McNamara PS, Walshaw M. Measuring the effect of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor combination therapy on the respiratory pump in people with CF using dynamic chest radiography. J Cyst Fibros 2022
- Gabillard-Lefort 2022** Gabillard-Lefort C, Casey M, Glasgow A M A, Boland F, Kerr O, Marron E, Lyons A M, Gunaratnam C, McElvaney N G, Reeves E . Trikafta Rescues CFTR and Lowers Monocyte P2X7R-induced Inflammasome Activation in Cystic Fibrosis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2022; 205(7):783-794
- Graeber 2021** Graeber SY, Vitzthum C, Pallenberg ST, Naehrlich L, Stahl M, Rohrbach A, Drescher M, Minso R, Ringshausen FC, Rueckes-Nilges C, Klajda J, Berges J, Yu Y, Scheuermann H, Hirtz S, Sommerburg O, Dittrich AM, Tümmeler B, Mall M. Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Therapy on CFTR Function in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two F508del Alleles. Am J Respir Crit Care Med 2021
- Griese 2021** Griese M, Costa S, Linnemann RW, Mall MA, McKone EF, Polineni D, Quon BS, Ringshausen FC, Taylor-Cousar JL, Withers NJ, Moskowitz SM, Daines C. Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for 24 Weeks or Longer in People with Cystic Fibrosis and One or More F508del Alleles: Interim Results of an Open-Label Phase 3 Clinical Trial. Am J Respir Crit Care Med 2021; 203(3):381-385
- 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 K. 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 J. VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. N Engl J Med 2018; 379(17):1612-1620

- Keyte 2022** Keyte R, Kauser S, Mantzios M, Egan . The psychological implications and health risks of cystic fibrosis pre- and post- CFTR modulator therapy. *Chronic Illness* 2022
- Kim 2022** Kim M D, Bengtson C D, Yoshida M, Niloy A J, Dennis J S, Baumlin N, Salathe . Losartan ameliorates TGF- β 1-induced CFTR dysfunction and improves correction by cystic fibrosis modulator therapies. *J Clin Invest* 2022
- Korten 2022** Korten I, Kieninger E, Krueger L, Bullo M, Flück C E, Latzin P, Casaulta C, Boettcher . Short-Term Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination on Glucose Tolerance in Young People With Cystic Fibrosis—An Observational Pilot Study. *Frontiers in Pediatrics* 2022; 10
- Martin 2021** Martin C, Burnet E, Ronayette-Preira A, de Carli P, Martin J, Delmas L, Prieur B, Burgel P. Patient perspectives following initiation of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis and advanced lung disease. *Respir Med Res* 2021; 80:100829
- Martin 2022** Martin C, Reynaud-Gaubert M, Hamidfar R, Durieu I, Murriss-Espin M, Danner-Boucher I, Chiron R, Leroy S, Douvry B, Grenet D, Mely L, Ramel S, Montcouquiol S, Lemonnier L, Burnet E, Paillasseur JL, Da Silva J, Burgel P. Sustained effectiveness of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in lung transplant candidates with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2022
- 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 . Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med* 2019; 381(19):1809-1819
- Miller 2022** Miller AC, Harris LM, Cavanaugh JE, Abou Alaiwa M, Stoltz DA, Hornick DB, Polgreen P. The rapid reduction of infection-related visits and antibiotic use among people with cystic fibrosis after starting Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor. *Clin Infect Dis* 2022
- Moss 2015** Moss RB, Flume PA, Elborn JS, Cooke J, Rowe SM, McColley SA, Rubenstein RC, Higgins . Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg117His-CFTR mutation: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2015; 3(7):524-533
- Nichols 2021** Nichols DP, Paynter AC, Heltshe SL, Donaldson SH, Frederick CA, Freedman SD, Gelfond D, Hoffman LR, Kelly A, Narkewicz MR, Pittman JE, Ratjen F, Rosenfeld M, Sagel SD, Schwarzenberg SJ, Singh PK, Solomon GM, Stalvey MS, Clancy JP, Kirby S, Van Dal-fsen JM, Kloster MH, Rowe S. Clinical Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in People with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2021
- Nichols 2021a** Nichols DP, Donaldson SH, Frederick CA, Freedman SD, Gelfond D, Hoffman LR, Kelly A, Narkewicz MR, Pittman JE, Ratjen F, Sagel SD, Rosenfeld M, Schwarzenberg SJ, Singh PK, Solomon GM, Stalvey MS, Kirby S, VanDalfsen JM, Clancy JP, Rowe S. PROM-ISE: Working with the CF community to understand emerging clinical and research needs for those treated with highly effective CFTR modulator therapy. *J Cyst Fibros* 2021; 20(2):205-212
- O'Connor 2021** O'Connor KE, Goodwin DL, NeSmith A, Garcia B, Mingora C, Ladores SL, Rowe SM, Krick S, Solomon G. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor resolves subfertility in females with CF: A two center case series. *J Cyst Fibros* 2021; 20(3):399-401
- O'Shea 2021** O'Shea KM, O'Carroll OM, Carroll C, Grogan B, Connolly A, O'Shaughnessy L, Nicholson TT, Gallagher CG, McKone E. Efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease. *Eur Respir J* 2021; 57(2)

- Pallenberg 2021** Pallenberg ST, Junge S, Ringshausen FC, Sauer-Heilborn A, Hansen G, Dittrich AM, Tümmler B, Nietert . CFTR modulation with elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis assessed by the β -adrenergic sweat rate assay. *J Cyst Fibros* 2021
- Petersen 2021** Petersen MC, Begnel L, Wallendorf M, Litvin . Effect of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor on body weight and metabolic parameters in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2021
- Ramsey 2011** Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, Griese M, McKone EF, Wainwright CE, Konstan MW, Moss R, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Rowe SM, Dong Q, Rodriguez S, Yen K, Ordoñez C, Elborn J. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011; 365(18):1663-1672
- Rowe 2017** 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 J. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 2017; 377(21):2024-2035
- 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 B. Tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis who stopped lumacaftor/ivacaftor due to respiratory adverse events. *J Cyst Fibros* 2021; 20(2):228-233
- Scully 2021** Scully KJ, Marchetti P, Sawicki GS, Uluer A, Cernadas M, Cagnina RE, Kennedy JC, Putman M. The effect of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) on glycemia in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2021
- Sosinski 2021** Sosinski LM, H CM, Neugebauer KA, Ghuneim LJ, Guzior DV, Castillo-Bahena A, Mielke J, Thomas R, McClelland M, Conrad D, Quinn R. A restructuring of microbiome niche space is associated with Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor therapy in the cystic fibrosis lung. *J Cyst Fibros* 2021
- Stapleton 2022** Stapleton AL, Kimple AJ, Goralski JL, Nouraie SM, Branstetter BF, Shaffer AD, Pilewski JM, Senior BA, Lee SE, Zemke AC. Elexacaftor-Tezacaftor- Ivacaftor improves sinonasal outcomes in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2022 Mar 14:S1569-1993(22)00051-0.
- Stylemans 2022** Stylemans D, Darquenne C, Schuermans D, Verbanck S, Vanderhelst . Peripheral lung effect of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in adult cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2022; 21(1):160-163
- Sutharsan 2021** Sutharsan S, McKone EF, Downey DG, Duckers J, MacGregor G, Tullis E, Van Braeckel E, Wainwright CE, Watson D, Ahluwalia N, Bruinsma BG, Harris C, Lam AP, Lou Y, Moskowitz SM, Tian S, Yuan J, Waltz D, Mall M. Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2021
- Taylor-Cousar 2021** Taylor-Cousar JL, Jain . Maternal and fetal outcomes following elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor use during pregnancy and lactation. *J Cyst Fibros* 2021; 20(3):402-406
- 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 J. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med* 2017; 377(21):2013-2023
- Welsner 2022** Welsner M, Schulte T, Dietz-Terjung S, Weinreich G, Stehling F, Taube C, Strassburg S, Schoebel C, Sutharsan . Effect of Triple Combination CFTR Modulator Therapy on Sleep in Adult Patients with Cystic Fibrosis. *Respiration* 2022:1-9

- Westhölter 2022** Westhölter D, Schumacher F, Wülfinghoff N, Sutharsan S, Strassburg S, Kleuser B, Horn PA, Reuter S, Gulbins E, Taube C, Welsner . CFTR modulator therapy alters plasma sphingolipid profiles in people with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2022
- Wucherpennig 2022** Wucherpennig L, Triphan S M F, Wege S, Kauczor H U, Heussel C P, Schmitt N, Wuenemann F, Mayer V L, Sommerburg O, Mall M A, Eichinger M, Wielpütz M . Magnetic resonance imaging detects improvements of pulmonary and paranasal sinus abnormalities in response to elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy in adults with cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis 2022
- Zemanick 2021** Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, Gibson RL, Mall MA, McKone EF, McNally P, Ramsey BW, Rayment JH, Rowe SM, Tullis E, Ahluwalia N, Chu C, Ho T, Moskowitz SM, Noel S, Tian S, Waltz D, Weinstock TG, Xuan F, Wainwright CE, McColley S. A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. Am J Respir Crit Care Med 2021; 203(12):1522-1532
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- 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
- 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
- Ratjen 2021 (doniesienie konferencyjne i plakat)** Ratjen F, Escobar H, Gaffin J; McColley S; Roesch E; Ruiz F; Wainwright C; Ahluwalia N; Chu C; Noel S; Moskowitz S; Waltz D; Weinstock T; Davies J. 562: Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children aged 6 and older with cystic fibrosis and at least 1 F508del allele: Interim results from a Phase 3 open-label extension study (VX19-445-107). Journal of Cystic Fibrosis. 2021;20:S265. doi.org/10.1016/S1569-1993(21)01985-8
Presented at the North American Cystic Fibrosis Conference (virtual), 2-5 November 2021, Poster 562.
- Daines 2021 (plakat konferencyjny)** Daines CL, Tullis E, Costa S, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in People With Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele: 96-Week Interim Results From an Open-Label Extension Study. Presented at the 35th Annual North American Cystic Fibrosis Conference (virtual), 2-5 November 2021, Poster 681.
- Mall 2021 (plakat konferencyjny i prezentacja)** Mall M, Brughra R, Gartner S, Legg J, Mondejar-Lopez P, Prais D; Reix P, Stehling F, Ahluwalia N; Arteaga-Solis E, Bruinsma BG, Jennings M, Moskowitz SM, Weinstock T, Wu P, Davies J, Wainwright C. Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children with Cystic Fibrosis Heterozygous for F508del and a Minimal Function

Mutation: A Phase 3b, Randomized, Placebo-Controlled Study. Presented at the 24th Deutsche Mukoviszidose-Tagung (DMT) (virtual), 19-20 November 2021

27.5 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, Boyle MP, Dunitz JM, Durie PR, Sagel SD, Hornick DB, Konstan MW, Donaldson SH, Moss RB, Pilewski JM, Rubenstein RC, Uluer AZ, Aitken ML, Freedman SD, Rose LM, Mayer-Hamblett N, Dong Q, Zha J, Stone AJ, Olson ER, Ordoñez CL, Campbell PW, Ashlock MA, Ramsey B. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. *N Engl J Med* 2010; 363(21):1991-2003

Accurso FJ, Van Goor F, Zha J, Stone AJ, Dong Q, Ordonez CL, Rowe SM, Clancy JP, Konstan MW, Hoch HE, Heltshe SL, Ramsey BW, Campbell PW, Ashlock M. Sweat chloride as a biomarker of CFTR activity: proof of concept and ivacaftor clinical trial data. *J Cyst Fibros* 2014; 13(2):139-147

Altes TA, Johnson M, Fidler M, Botfield M, Tustison NJ, Leiva-Salinas C, de Lange EE, Froh D, Mugler J. Use of hyperpolarized helium-3 MRI to assess response to ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis* 2017; 16(2):267-274

Anderson JD, Liu Z, Odom LV, Kersh L, Guimbellot J. CFTR function and clinical response to modulators parallel nasal epithelial organoid swelling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2021; 321(1):L119-L129

Benninger LA, Trillo C, Lascano . CFTR modulator use in post lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2021; 40(12):1498-1501

Borowitz D, Lubarsky B, Wilschanski M, Munck A, Gelfond D, Bodewes F, Schwarzenberg S. Nutritional Status Improved in Cystic Fibrosis Patients with the G551D Mutation After Treatment with Ivacaftor. *Dig Dis Sci* 2016; 61(1):198-207

Davies J, Sheridan H, Bell N, Cunningham S, Davis SD, Elborn JS, Milla CE, Starnier TD, Weiner DJ, Lee PS, Ratjen . Assessment of clinical response to ivacaftor with lung clearance index in cystic fibrosis patients with a G551D-CFTR mutation and preserved spirometry: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013; 1(8):630-638

Davies JC, Sermet-Gaudelus I, Naehrlich L, Harris RS, Campbell D, Ahluwalia N, Short C, Haseltine E, Panorchan P, Saunders C, Owen CA, Wainwright C. A phase 3, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of tezacaftor in combination with ivacaftor in participants 6 through 11 years of age with cystic fibrosis homozygous for F508del or heterozygous for the F508del-CFTR mutation and a residual function mutation. *J Cyst Fibros* 2021; 20(1):68-77

Nieodpowiednia populacja - badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania IVA u chorych z mukowiscydozą z co najmniej jedną mutacją G551D genu CFTR; brak wyodrębnionych wyników dla podgrupy o genotypie F/G

Nieodpowiednia populacja - badanie dotyczące wykorzystania stężenia jonów chlorkowych w pocie oraz przeznabłonkowej różnicy potencjałów w błonie śluzowej nosa jako biomarkerów aktywności białka CFTR; dane pochodzą z badania RCT oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania IVA u chorych z mukowiscydozą z co najmniej jedną mutacją G551D genu CFTR; brak wyodrębnionych wyników dla podgrupy o genotypie F/G

Nieprawidłowy rodzaj badania - próba nierandomizowana oceniająca odpowiedź na leczenie IVA za pomocą MRI z helowym środkiem kontrastującym

Nieodpowiedni rodzaj badania - próba nierandomizowana, w ramach której niewielka liczba chorych (n = 4) otrzymywała terapię ELX/TEZ/IVA

Nieodpowiedni rodzaj badania - opis wyników terapii ELX/TEZ/IVA u niewielkiej liczby chorych (N = 9) z mukowiscydozą po przeszczepieniu płuc

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja dotycząca uwzględnionego randomizowanego badania STRIVE, natomiast niezawierająca dodatkowych, poszukiwanych punktów końcowych

Nieodpowiednia populacja - badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii IVA u chorych z mukowiscydozą z co najmniej jedną mutacją G551D genu CFTR; brak wyodrębnionych danych dla podgrupy o genotypie F/G; badanie niewykorzystane w ITC dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny

Nieodpowiedni komparator - badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania TEZ/IVA u chorych z mukowiscydozą o genotypie F/F lub F/RF; ramiona badania o niewielkiej liczebności, w których stosowano IVA lub placebo, uwzględniono jedynie ze względu na zaślepienie uczestników; nie przedstawiono porównania z grupą kontrolną, a jedynie zmianę w obrębie grupy stosującej TEZ/IVA; brak możliwości wykorzystania w ramach porównania pośredniego

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

- Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A, Mainz JG, Rodriguez S, Li H, Yen K, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2013; 187(11):1219-1225
- Edgeworth D, Keating D, Ellis M, Button B, Williams E, Clark D, Tierney A, Heritier S, Kotsimbos T, Wilson J. Improvement in exercise duration, lung function and well-being in G551D-cystic fibrosis patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized, cross-over study with ivacaftor treatment. *Clin Sci (Lond)* 2017; 131(14.01.1900):2037-2045
- Flume PA, Liou TG, Borowitz DS, Li H, Yen K, Ordoñez CL, Geller D. Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Chest* 2012; 142(3):718-724
- Flume PA, Suthoff ED, Kosinski M, Marigowda G, Quittner A. Measuring recovery in health-related quality of life during and after pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2019; 18(5):737-742
- Flume PA, Wainwright CE, Elizabeth Tullis D, Rodriguez S, Niknian M, Higgins M, Davies JC, Wagener J. Recovery of lung function following a pulmonary exacerbation in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation treated with ivacaftor. *J Cyst Fibros* 2018; 17(1):83-88
- Gecili E, Su W, Brokamp C, Andrinopoulou E-R, Ili FJL, Pestian T, Clancy JP, Solomon GM, Brewington JJ, Szczesniak R. Rapid cystic fibrosis lung-function decline and in-vitro CFTR modulation. *J Cyst Fibrosis* 2021; 20(5):e69-e71
- Graeber S Y, Renz D M, Stahl M, Pallenberg S T, Sommerburg O, Naehrlich L, Berges J, Dohna M, Ringshausen F C, Doellinger F, Vitzthum C, Röhmel J, Allomba C, Hämmerling S, Barth S, Rückes-Nilges C, Wielpütz M O, Hansen G, Vogel-Clausen J, Tümmler B, Mall M A, Dittrich A. Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Therapy on Lung Clearance Index and Magnetic Resonance Imaging in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two F508del Alleles. *Am J Respir Crit Care Med* 2022
- Guo J, Garratt A, Hill J. Worldwide rates of diagnosis and effective treatment for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2022
- Keogh RH, Cosgriff R, Andrinopoulou ER, Brownlee KG, Carr SB, Diaz-Ordaz K, Granger E, Jewell NP, Lewin A, Leyrat C, Schlüter DK, van Smeden M, Szczesniak RD, Connett G. Projecting the impact of triple CFTR modulator therapy on intravenous antibiotic requirements in cystic fibrosis using patient registry data combined with treatment effects from randomised trials. *Thorax* 2021
- Kerem E, Cohen-Cymbarknoh M, Tsabari R, Wilschanski M, Reiter J, Shoseyov D, Gileles-Hillel A, Pugatsch T, Davies JC, Short C, Saunders C, DeSouza C, Sullivan JC, Doyle JR, Chandarana K, Nieodpowiednia populacja - badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii IVA u chorych z mukowiscydozą z co najmniej jedną mutacją G551D genu CFTR; brak wyodrębnionych danych dla podgrupy o genotypie F/G; badanie niewykorzystane w ITC dostarczonym przez Podmiot Odpowiedzialny
- Nieodpowiednia populacja - badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania IVA u chorych z mukowiscydozą z co najmniej jedną mutacją G551D genu CFTR; brak wyodrębnionych wyników dla podgrupy o genotypie F/G
- Nieodpowiednia populacja - badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IVA u chorych z mukowiscydozą z mutacją typu F/F genu CFTR; w populacji z mutacją typu F/F terapia IVA nie stanowi komparatora
- Nieodpowiedni rodzaj badania - analiza post-hoc badania RCT oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo IVA u chorych z mukowiscydozą z mutacją typu F/F genu CFTR; analiza danych od pacjentów z grupy placebo dotycząca jakości życia w trakcie oraz po epizodzie zaostrzenia choroby układu oddechowego
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja dotycząca uwzględnionego randomizowanego badania STRIVE, natomiast niezawierająca dodatkowych, poszukiwanych punktów końcowych
- Nieodpowiedni rodzaj badania - próba nierandomizowana, w której tylko jedna osoba była poddana terapii ELX/TEZ/IVA
- Nieodpowiedni punkt końcowy - badanie obserwacyjne przedstawiające wpływ terapii ELX/TEZ/IVA u chorych z mukowiscydozą na LCI (ang. *lung clearance index*) oraz zmiany obrazowe MRI w obrębie układu oddechowego; dodatkowe wyniki dotyczące skuteczności leczenia ELX/TEZ/IVA przedstawiono dla podpopulacji, w której oceniono wymienione punkty końcowe, a która stanowiła część uczestników badania Graeber 2021.
- Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie epidemiologiczne dotyczące rozpowszechnienia mukowiscydozy na świecie oraz dostępności do leczenia
- Nieodpowiedni rodzaj badania - oszacowanie wpływu terapii ELX/TEZ/IVA na stosowanie antybiotykoterapii dożylniej na podstawie danych z rejestrów oraz opublikowanych wcześniej RCT, które zostały uwzględnione w niniejszym raporcie
- Nieodpowiednia populacja - badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania iwakaftoru u chorych z mukowiscydozą z mutacjami 3849+10kb C>T lub D1152H

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

- Kinnman . Ivacaftor in People with Cystic Fibrosis and a 3849+10kb C→T or D1152H Residual Function Mutation. *Ann Am Thorac Soc* 2021; 18(3):433-441
- King SJ, Tierney AC, Edgeworth D, Keating D, Williams E, Kotsimbos T, Button BM, Wilson J. Body composition and weight changes after ivacaftor treatment in adults with cystic fibrosis carrying the G551D cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutation: A double-blind, placebo-controlled, randomized, crossover study with open-label extension. *Nutrition* 2021; 85:111124
- Konstan MW, Plant BJ, Elborn JS, Rodriguez S, Munck A, Ahrens R, Johnson . Efficacy response in CF patients treated with ivacaftor: post-hoc analysis. *Pediatr Pulmonol* 2015; 50(5):447-455
- Martin C, Legeai C, Regard L, Cantrelle C, Dorent R, Carlier N, Kerbaul F, Burgel P . Major Decrease in Lung Transplantation for Patients with Cystic Fibrosis in France. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2022; 205(5):585-587
- McGarry ME, Illek B, Ly NP, Zlock L, Olshansky S, Moreno C, Finkbeiner WE, Nielson D. In vivo and in vitro ivacaftor response in cystic fibrosis patients with residual CFTR function: N-of-1 studies. *Pediatr Pulmonol* 2017; 52(4):472-479
- McKone EF, Borowitz D, Drevinek P, Griese M, Konstan MW, Wainwright C, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Plant B, Munck A, Jiang Y, Gilmartin G, Davies J. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST). *Lancet Respir Med* 2014; 2(11):902-910
- McKone EF, DiMango EA, Sutharsan S, Barto TL, Campbell D, Ahluwalia N, Higgins M, Owen CA, Tullis . A phase 3, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis heterozygous for F508del-CFTR and a gating mutation. *J Cyst Fibros* 2021; 20(2):234-242
- Munck A, Kerem E, Ellemunter H, Campbell D, Wang LT, Ahluwalia N, Owen CA, Wainwright . Tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis heterozygous for minimal function CFTR mutations. *J Cyst Fibros* 2020; 19(6):962-968
- Nick JA, St Clair C, Jones MC, Lan L, Higgins . Ivacaftor in cystic fibrosis with residual function: Lung function results from an N-of-1 study. *J Cyst Fibros* 2020; 19(1):91-98
- Peleg AY, Choo JM, Langan KM, Edgeworth D, Keating D, Wilson J, Rogers GB, Kotsimbos . Antibiotic exposure and interpersonal variance mask the effect of ivacaftor on respiratory microbiota composition. *J Cyst Fibros* 2018; 17(1):50-56
- Pilewski JM, De Boeck K, Nick JA, Tian S, DeSouza C, Higgins M, Moss R. Long-Term Ivacaftor in People Aged 6 Years and Older with Cystic Fibrosis with Ivacaftor-Responsive Mutations. *Pulm Ther* 2020; 6(2):303-313
- genu CFTR; w podanej populacji IVA nie stanowi komparatora
- Nieodpowiednia populacja - badanie RCT wraz z fazą OLE oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania IVA u chorych z mukowiscydozą z co najmniej jedną mutacją G551D genu CFTR; brak wyodrębnionych wyników dla podgrupy o genotypie F/G
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja dotycząca uwzględnionego randomizowanego badania STRIVE, natomiast niezawierająca dodatkowych, poszukiwanych punktów końcowych
- Nieodpowiedni punkt końcowy - badanie przedstawiające zmienność liczby przeszczepień płuc we Francji w latach 2018-2021 w populacji ogólnej oraz w grupie pacjentów z mukowiscydozą; nie przedstawiono danych dotyczących terapii ELX/TEZ/IVA
- Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie oceniające odpowiedź in vitro oraz in vivo na iwakaftor u chorych z mukowiscydozą z mutacją typu RF genu CFTR; jedynie u 3 spośród 10 pacjentów występuje mutacja F508del
- Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie typu OLE do randomizowanych badań STRIVE oraz ENVISION; oceniało długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania IVA bez grupy kontrolnej
- Nieodpowiedni komparator - badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo TEZ/IVA względem IVA u chorych z mukowiscydozą o genotypie F/G; TEZ/IVA nie stanowi komparatora dla ELX/TEZ/IVA w populacji F/G; do niniejszego raportu włączono badania bezpośrednio porównujące ELX/TEZ/IVA vs IVA w populacji F/G
- Nieodpowiedni komparator - TEZ/IVA nie stanowi komparatora w populacji F/MF
- Nieodpowiedni komparator - badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IVA w populacji chorych z mukowiscydozą z mutacją typu RF genu CFTR; terapia IVA nie stanowi komparatora w populacji pacjentów z mutacją typu RF
- Nieodpowiednia populacja - badanie RCT oceniające wpływ stosowania IVA na skład mikrobioty układu oddechowego u chorych z mukowiscydozą z co najmniej jedną mutacją G551D genu CFTR; brak wyodrębnionych wyników dla podgrupy o genotypie F/G
- Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie jednoramienne, open-label, typu OLE, w ramach którego chorym z mukowiscydozą podawano IVA

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

- Quittner A, Suthoff E, Rendas-Baum R, Bayliss MS, Sermet-Gaudelus I, Castiglione B, Vera-Llonch . Effect of ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation: patient-reported outcomes in the STRIVE randomized, controlled trial. *Health Qual Life Outcomes* 2015; 13:93
- Roda J, Teixeira T, Ai Silva I, Silva TR, Ferreira R, Amaral MD, Oliveira . Pediatric population with cystic fibrosis in the centre of Portugal: Candidates for new therapies. *J Pediatr (Rio J)* 2021
- Rowe SM, Liu B, Hill A, Hathorne H, Cohen M, Beamer JR, Accurso FJ, Dong Q, Ordoñez CL, Stone AJ, Olson ER, Clancy J. Optimizing nasal potential difference analysis for CFTR modulator development: assessment of ivacaftor in CF subjects with the G551D-CFTR mutation. *PLoS One* 2013; 8(7):e66955
- Salvatore D, Cimino G, Troiani P, Bignamini E, Esposito I, Leonetti G, Zanda M, Manunza D, Pepe . ELEXACFTOR/TEZACFTOR/IVACFTOR IN CHILDREN AGED 6-11 YEARS WITH CYSTIC FIBROSIS, AT LEAST ONE F508DEL ALLELE, AND ADVANCED LUNG DISEASE: A 24-WEEK OBSERVATIONAL STUDY. *Pediatr Pulmonol* 2022
- Salvatore D, Pepe A, Carnovale V, Majo F, Padoan R, Quattrucci S, Salvatore M, Taruscio D, Amato A, Ferrari G, Campagna . Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor for CFTR variants giving rise to diagnostic uncertainty: Personalised medicine or over-medicalisation?. *J Cyst Fibros* 2021
- Sanders DB, Wu R, O'Neil T, Elbert A, Petren K, Jain R, Ren C. Changes in Care during the COVID-19 Pandemic for People with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2022
- Servidio AG, Capata G, Levantino L, Riccio G, Contorno S, Barbi E, Maschio . COVID-19 lockdown beneficial effects on lung function in a cohort of cystic fibrosis patients. *Ital J Pediatr* 2021; 47(1)
- Solem CT, Vera-Llonch M, Liu S, Botteman M, Castiglione . Impact of pulmonary exacerbations and lung function on generic health-related quality of life in patients with cystic fibrosis. *Health Qual Life Outcomes* 2016; 14:63
- Solomon GM, Hathorne H, Liu B, Raju SV, Reeves G, Acosta EP, Dransfield MT, Rowe S. Pilot evaluation of ivacaftor for chronic bronchitis. *Lancet Respir Med* 2016; 4(6):e32-3
- Somerville LAL, List RP, Compton MH, Bruschein HM, Jennings D, Jones MK, Murray RK, Starheim ER, Webb KM, Gettle LS, Albon D. Real-World Outcomes in Cystic Fibrosis Telemedicine Clinical Care in a Time of a Global Pandemic. *Chest* 2021
- Song J T, Desai S, Franciosi A N, Dagenais R V E, Quon B . Research letter: The impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on adherence to nebulized maintenance therapies in people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2022
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja dotycząca uwzględnionego randomizowanego badania STRIVE, natomiast niezawierająca dodatkowych, poszukiwanych punktów końcowych
- Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie przedstawiające charakterystykę demograficzną, genetyczną oraz kliniczną pacjentów z mukowiscydozą
- Nieodpowiednia populacja - badanie dotyczące optymalizacji pomiaru przeznabłonkowej różnicy potencjałów w błonie śluzowej nosa jako metody oceny poprawy transportu jonów chlorkowych w odpowiedzi na terapię modulatorami białka CFTR; dane pochodzą z badania RCT oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania IVA u chorych z mukowiscydozą z co najmniej jedną mutacją G551D genu CFTR; brak wyodrębnionych wyników dla podgrupy o genotypie F/G
- Nieodpowiedni rodzaj badania - opis niewielkiej liczby pacjentów (n = 9) z mukowiscydozą w wieku 6-11 lat poddanych terapii ELX/TEZ/IVA
- Nieodpowiedni rodzaj badania - ocena patogenności różnych mutacji genu CFTR
- Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie obserwacyjne porównujące wyniki leczenia pacjentów z mukowiscydozą z roku 2019 oraz 2020 (czasu przed oraz w trakcie pandemii COVID-19)
- Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie oceniające wpływ pandemii COVID-19 na czynność płuc u chorych z mukowiscydozą; brak wyodrębnionych wyników dla jedynego pacjenta stosującego ELX/TEZ/IVA spośród wszystkich 34 pacjentów uwzględnionych w analizie
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja dotycząca uwzględnionego randomizowanego badania STRIVE, natomiast niezawierająca dodatkowych, poszukiwanych punktów końcowych
- Nieodpowiednia populacja - badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania iwakaftoru u chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc
- Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie obserwacyjne porównujące wyniki leczenia pacjentów z mukowiscydozą z wykorzystaniem opieki telemedycznej z czasu przed oraz w trakcie pandemii COVID-19
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie oceniające wpływ stosowania leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA na wskaźnik posiadania leku (*Medication Possession Ratio*, MPR) i przestrzeganie zaleceń terapeutycznych odnośnie do

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

- Spoletini G, Gillgrass L, Pollard K, et al. Dose adjustments of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in response to mental health side effects in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2022
- Stalvey MS, Pace J, Niknian M, Higgins MN, Tarn V, Davis J, Heltshe SL, Rowe S. Growth in Prepubertal Children With Cystic Fibrosis Treated With Ivacaftor. *Pediatrics* 2017; 139(2)
- Stanojevic S, Vukovojac K, Sykes J, Ratjen F, Tullis E, Stephenson A. Projecting the impact of delayed access to elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor for people with Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros* 2021; 20(2):243-249
- Thee S, Busack L M, Mall M A, Stahl . Impact of lockdown during the COVID-19 pandemic on health status in patients with cystic fibrosis: a mono-centre observational study. *ERJ Open Research* 2022; 8(1)
- Vermeulen F, Le Camus C, Davies JC, Bilton D, Milenković D, De Boeck . Variability of sweat chloride concentration in subjects with cystic fibrosis and G551D mutations. *J Cyst Fibros* 2017; 16(1):36-40
- Wright BA, Ketchen NK, Rasmussen LN, Bartels AR, Singh S. Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on vitamin D absorption in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 2022; 57(3):655-657
- podtrzymujących terapii nebulizacyjnych stosowanych w przebiegu mukowiscydozy - nie przedstawiono informacji o zużyciu bądź odsetku chorych stosujących leki współtowarzyszące, co prezentowano jako wyniki w niniejszym raporcie
- Nieodpowiednia populacja - retrospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone w grupie chorych z mukowiscydozą poddanych terapii ELX/TEZ/IVA, u których w trakcie leczenia wystąpiły psychiatryczne AEs (m. in. niepokój, obniżenie nastroju, bezsenność, "mgła mózgu"); opisano wyniki wyłącznie w specyficznie wyselekcjonowanej populacji pacjentów, u których wystąpiły psychiatryczne AEs i w związku z tym zredukowano dawkę leku.
- Nieodpowiednia populacja - analiza post-hoc badania RCT oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania IVA u chorych z mukowiscydozą z co najmniej jedną mutacją G551D genu CFTR; brak wyodrębnionych wyników dla podgrupy pacjentów z genotypem F/G
- Nieodpowiedni rodzaj badania - przewidywania dotyczące zachorowalności i śmiertelności chorych z mukowiscydożą w zależności od różnych scenariuszy dostępności terapii ELX/TEZ/IVA z wykorzystaniem wyników wcześniej opublikowanych badań
- Nieodpowiedni punkt końcowy - jednośrodkowe badanie obserwacyjne opisujące wpływ pandemii COVID-19 na stan zdrowia pacjentów z mukowiscydożą; nie wyodrębniono danych dotyczących terapii ELX/TEZ/IVA.
- Nieodpowiedni rodzaj badania - analiza zmienności stężenia jonów chlorkowych w pocie u chorych z mukowiscydożą z mutacją G551D genu CFTR przydzielonych do ramienia placebo w badaniu RCT oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania iwakaftoru
- Nieodpowiedni punkt końcowy - badanie nierandomizowane oceniające wpływ terapii ELX/TEZ/IVA na absorpcję witaminy D u chorych z mukowiscydożą

27.6 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. *J Acad Nutr Diet* 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. *J Clin Med* 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. *Int J Mol Sci* 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. *Expert Opin Drug Discov* 2020; 15(8):873-891

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Johnson 2020	Johnson BJ, Choby GW, O'Brien E. Chronic rhinosinusitis in patients with cystic fibrosis- Current management and new treatments. <i>Laryngoscope Investig Otolaryngol</i> 2020; 5(3):368-374
Krajewska 2022	Krajewska J, Zub K, Słowikowski A, Zatoński . Chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis: a review of therapeutic options. <i>Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol</i> 2022; 279(1)
McElvaney 2018	McElvaney OJ, Gunaratnam C, McElvaney OF, Bagwe I, Reeves EP, McElvaney N. Emerging pharmacotherapies in cystic fibrosis. <i>Expert Rev Respir Med</i> 2018; 12(10):843-855
Meoli 2021	Meoli A, Fainardi V, Deolmi M, Chiopris G, Marinelli F, Caminiti C, Esposito S, Pisi. State of the art on approved cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (Cftr) modulators and triple-combination therapy. <i>Pharmaceuticals</i> 2021; 14(9)
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
Tice 2021	Tice JA, Kuntz KM, Wherry K, Seidner M, Rind DM, Pearson S. The effectiveness and value of novel treatments for cystic fibrosis. <i>J Manag Care Spec Pharm</i> 2021; 27(2):276-280
Wang 2022	Wang Y, Ma B, Li W, Li. Efficacy and Safety of Triple Combination Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulators in Patients With Cystic Fibrosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Frontiers in Pharmacology</i> 2022; 13
Zaher 2021	Zaher A, ElSaygh J, ElSori D, ElSaygh H, Sanni . A Review of Trikafta: Triple Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Modulator Therapy. <i>Cureus</i> 2021; 13(7):e16144

27.7 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Allan KM, Farrow N, Donnelley M, Jaffe A, Waters S. Treatment of Cystic Fibrosis: From Gene-to Cell-Based Therapies. <i>Front Pharmacol</i> 2021; 12	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie prezentujące informacje na temat leczenia mukowiscydozy - nie przedstawiono szczegółów pozwalających zakwalifikować przegląd jako systematyczny
Balfour-Lynn I. Clinical papers of the year 2018 - Cystic fibrosis. <i>Paediatr Respir Rev</i> 2020; 33:58-61	Brak poszukiwanych punktów końcowych - opracowanie przedstawiające systematyczny przegląd w PubMed, ale ograniczony do roku 2018 - nie przedstawiono w nim żadnych informacji na temat skojarzenia ELX/TEZ/IVA+IVA
Burch Jane, Brodli Malcol. For people with cystic fibrosis, what are the effects of treatment with tezacaftor plus ivacaftor (with or without VX-659 or elexacaftor)?. <i>Cochrane Clinical Answers</i> 2021	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie prezentujące tzw. Cochrane Clinical Answers - przedstawiono informacje na temat skojarzenia ELX/TEZ/IVA+IVA, jednak publikacja nie zawiera informacji na temat samego przeprowadzonego przeglądu systematycznego
Gavioli EM, Guardado N, Haniff F, Deiab N, Vider . A current review of the safety of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators. <i>J Clin Pharm Ther</i> 2021; 46(2):286-294	Brak znamion przeglądu systematycznego - w publikacji opisano wyniki przeglądu badań w kierunku oceny bezpieczeństwa modulatorów CFTR stosowanych w leczeniu mukowiscydozy, ale nie przedstawiono szczegółów pozwalających zakwalifikować przegląd jako systematyczny
Goetz DM, Savant A. Review of CFTR modulators 2020. <i>Pediatr Pulmonol</i> 2021; 56(12):3595-3606	Brak znamion przeglądu systematycznego - w opracowaniu podano informacje na temat modulatorów CFTR opublikowane w 2020 r., a autorzy napisali tylko, że dane zaczerpnięto z ogólnie dostępnych publikacji i informacji dostępnych na PubMed, co jest niewystarczające, by zakwalifikować przegląd jako systematyczny

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

- Habib AR, Kajbafzadeh M, Desai S, Yang CL, Skolnik K, Quon B. A Systematic Review of the Clinical Efficacy and Safety of CFTR Modulators in Cystic Fibrosis. *Sci Rep* 2019; 9(1):7234
- Haq I, Almulhem M, Soars S, Poulton D, Brodli . Precision Medicine Based on CFTR Genotype for People with Cystic Fibrosis. *Pharmgenomics Pers Med* 2022; 15:91-104
- Harutyunyan M, Huang Y, Mun KS, Yang F, Arora K, Naren A. Personalized medicine in CF: from modulator development to therapy for cystic fibrosis patients with rare CFTR mutations. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2018; 314(4):L529-L543
- Karantk TK, Karantk VKLK, Ward BK, Woodworth BA, Karantk . Medical interventions for chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 10(10):CD012979
- King J A, Nichols A L, Bentley S, Carr S B, Davies J. An Update on CFTR Modulators as New Therapies for Cystic Fibrosis. *Paediatr Drugs* 2022
- Lee SE, Farzal Z, Daniels MLA, Thorp BD, Zannation AM, Senior BA, Ebert CS Jr, Kimple A. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy: A Review for the Otolaryngologist. *Am J Rhinol Allergy* 2020; 34(4):573-580
- Lehr C J, Pilewski J. Cystic fibrosis: candidate selection and impact of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator therapy. *Curr Opin Organ Transplant* 2022
- Moreno RMG, García-Clemente M, Diab-Cáceres L, Martínez-Vergara A, Martínez-García MÁ, Gómez-Punter R. Treatment of pulmonary disease of cystic fibrosis: A comprehensive review. *Antibiotics* 2021; 10(5)
- Patel S, Sinha IP, Dwan K, Echevarria C, Schechter M, Southern K. Potentiators (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 (3):CD009841
- Pettit R. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-modifying medications: the future of cystic fibrosis treatment. *Ann Pharmacother* 2012; 46(08.07.2022):1065-1075
- Skilton M, Krishan A, Patel S, Sinha IP, Southern K. Potentiators (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 1(31.12.1899):CD009841
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny porównujący skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii modulatorami CFTR u chorych z mukowiscydozą, ale nie oceniono skojarzenia ELX/TEZ/IVA+IVA
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie prezentujące informacje na temat patofizjologii mukowiscydozy oraz rozwoju leczenia modulatorami CFTR i innymi terapiami - nie przedstawiono szczegółów pozwalających zakwalifikować przegląd jako systematyczny
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie prezentujące informacje na temat rozwoju nowych terapii w leczeniu chorych z mukowiscydozą i rzadkimi mutacjami CFTR - nie przedstawiono szczegółów pozwalających zakwalifikować przegląd jako systematyczny
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, w którym żadne z analizowanych badań nie spełniło kryteriów włączenia zgodnych z założonym celem opracowania
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne, którego celem było przedstawienie danych dotyczących stosowania modulatorów CFTR w leczeniu mukowiscydozy; nie zawarto szczegółów pozwalających zakwalifikować przegląd jako systematyczny.
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - w opracowaniu wykonano przegląd systematyczny, ale dotyczył on bazy NCBI i w jego wyniku włączono tylko 5 prób przedstawiających wpływ IVA na zapalenie zatok przynosowych
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne, którego celem było opisanie charakterystyki kwalifikacji pacjentów z mukowiscydozą do przeszczepienia płuc oraz wpływu leczenia modulatorami CFTR na tę kwalifikację; nie zidentyfikowano cech pozwalających zakwalifikować przegląd jako systematyczny.
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie na temat leczenia chorób płuc w przebiegu mukowiscydozy - nie przedstawiono szczegółów pozwalających zakwalifikować przegląd jako systematyczny
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, w którym zaprezentowano informacje na temat potencjatorów (czyli specjalnych terapii dla mutacji klasy III i IV CFTR) w przebiegu mukowiscydozy - nie przedstawiono informacji na temat skojarzenia ELX/TEZ/IVA+IVA
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, w którym analizowano modulatory CFTR stosowane w przebiegu mukowiscydozy - nie przedstawiono informacji na temat skojarzenia ELX/TEZ/IVA+IVA
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, w którym zaprezentowano informacje na temat potencjatorów (czyli specjalnych terapii dla mutacji klasy III i IV CFTR) w przebiegu mukowiscydozy - nie przedstawiono informacji na temat skojarzenia ELX/TEZ/IVA+IVA

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Southern KW, Patel S, Sinha IP, Nevitt S. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2018; 8(8):CD010966

Wu HX, Zhu M, Xiong XF, Wei J, Zhuo KQ, Cheng D. 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

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, w którym zaprezentowano informacje na temat korektorów (czyli specjalnych terapii dla mutacji klasy II CFTR) w przebiegu mukowiscydozy - nie przedstawiono informacji na temat skojarzenia ELX/TEZ/IVA+IVA

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny porównujący skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii modulatorami CFTR u chorych z mukowiscydozą, ale nie oceniono skojarzenia ELX/TEZ/IVA+IVA

27.8 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 23 maja 2022 roku.

Tabela 276. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	elexacaftor[nm] OR elexacaftor[all]	194
2	tezacaftor[nm] OR tezacaftor[all]	293
3	ivacaftor[nm] OR ivacaftor[all]	1053
4	"elexacaftor, ivacaftor, tezacaftor drug combination" [nm]	30
5	#1 OR #4	194
6	„cystic fibrosis”[all] OR „cystic fibrosis”[mh]	57142
7	#5 AND #6	185
8	"tezacaftor, ivacaftor drug combination" [nm]	27
9	"lumacaftor, ivacaftor drug combination" [nm]	133
10	#2 OR #3 OR #8 OR #9	1067
11	#10 AND #6	1031
12	randomized controlled trial[pt]	569850
13	random allocation[mh]	106843
14	random*[tiab]	1320529
15	controlled[tiab]	894821
16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	1992935
17	#11 AND #16	93
18	#7 OR #17	263

Tabela 277. 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	589
2	('tezacaftor'/exp OR tezacaftor) AND [embase]/lim	1052
3	('ivacaftor'/exp OR ivacaftor) AND [embase]/lim	3678
4	'elexacaftor plus ivacaftor plus tezacaftor'/exp AND [embase]/lim	441
5	#1 OR #4	589
6	('cystic fibrosis'/exp OR 'cystic fibrosis') AND [embase]/lim	89849
7	#5 AND #6	580

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
8	'ivacaftor plus tezacaftor'/exp AND [embase]/lim	345
9	'ivacaftor plus lumacaftor'/exp AND [embase]/lim	920
10	#2 OR #3 OR #8 OR #9	3723
11	#6 AND #10	3492
12	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	575944
13	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1491313
14	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	942053
15	randomization:de AND [embase]/lim	64603
16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	2052633
17	#11 AND #16	347
18	#7 OR #17	870

Tabela 278. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	elexacaftor	47
2	tezacaftor	127
3	ivacaftor	452
4	"cystic fibrosis" OR [mh "cystic fibrosis"]	6428
5	#1 AND #4	47
6	#2 OR #3	452
7	#6 AND #4	415
8	#5 OR #7	415

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

27.9 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

27.9.1 Badania RCT oceniające skojarzenie ELX/TEZ/IVA

27.9.1.1 Badanie AURORA F/MF (VX17-445-102)

Tabela 279. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania AURORA F/MF (VX17-445-102).

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 odbędzie 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.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

AURORA F/MF (NCT03525444, publikacja Middleton 2019, nazwa kodowa sponsora: VX17-445-102 + faza OLE opisana w publikacji Griese 2021, doniesienie konferencyjne Daines 2021)

- Czas do pierwszego zaostrzenia płucnego w okresie 24 tyg.
- 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

Elaksakaftor/tezakaftor/iwakaftor (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC)

Elaksakaftor 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 AURORA F/MF 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)
- ppFEV₁ ≥40% do ≤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 narządów 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 ≥2 × GGN
 - Aktywność ALT, AST, GGTP oraz ALP ≥3 × GGN

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

AURORA F/MF (NCT03525444, publikacja Middleton 2019, nazwa kodowa sponsora: VX17-445-102 + faza OLE opisana w publikacji Griese 2021, doniesienie konferencyjne Daines 2021)

- 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 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. niezżyt żołądka i jelit) w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką terapii analizowanych w badaniu
- 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
- 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 należytą 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

Przeptyw 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 AURORA F/MF

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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

AURORA F/MF (NCT03525444, publikacja Middleton 2019, nazwa kodowa sponsora: VX17-445-102 + faza OLE opisana w publikacji Griese 2021, doniesienie konferencyjne Daines 2021)

- 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)
- 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 AURORA F/MF, N = 202		Faza wydłużona (Griese 2021), 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 AURORA F/MF + 24 tyg. leczenia w fazie OLE)[^]			
Jakość życia - ocena CFQ-R - domena oddechowa	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (AURORA F/MF 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 (AURORA F/MF) → 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

Kaftrio[®] + Kalydeco[®]
(eleksakafator/tezakafator/iwakafator + iwakafator)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del 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
BMI [kg/m ²]	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
	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
Stężenie jonów chlorkowych w pocie [mmol/l]	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
	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 2021*;

[@] 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.

- Wyniki trzeciej analizy interim (doniesienie *Daines 2021*) podsumowano poniżej:

Tabela 280. Analiza skuteczności – faza wydłużona; populacja F/MF i F/F w wieku ≥12 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC; doniesienie *Daines 2021*.

Parametr	Grupa	Średnia bezwzględna zmiana analizowanego parametru w badaniu podstawowym, N	Średnia bezwzględna zmiana analizowanego parametru w okresie badania podstawowego i fazy OLE (łączny okres leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC), N
Populacja F/MF (24 tyg. leczenia [ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC lub PBO+SoC] w badaniu podstawowym AURORA F/MF + 96 tyg. leczenia w fazie OLE)			
Jakość życia – ocena CFQ-R – domena oddechowa	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	17,5 (15,6; 19,5)[@] N = 200	21,7 (19,1; 24,2)[@] N = 180
	PBO+SoC → ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	-2,7 (-4,6; -0,8) N = 203	20,1 (17,5; 22,6)[@] N = 187
ppFEV ₁ [p.p.]	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	13,9 (12,8; 15,0)[@] N = 200	14,3 (12,7; 15,8)[@] N = 169
	PBO+SoC → ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	-0,4 (-1,5; 0,7) N = 203	15,2 (13,6; 16,7)[@] N = 161
BMI [kg/m ²]	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	1,13 (0,99; 1,26)^{@a} N = 200	1,58 (1,32; 1,84)[@] N = 176
	PBO+SoC → ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	0,09 (-0,05; 0,22) ^a N = 203	1,87 (1,61; 2,13)[@] N = 177
Stężenie jonów chlorkowych w pocie [mmol/l]	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	-42,2 (-44,0; -40,4) N = 200	-45,8 (-48,5; -43,0) N = 166
	PBO+SoC → ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	-0,4 (-2,2; 1,4) N = 203	-48,6 (-51,3; -45,8) N = 157
Zaostrzenia płucne	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	0,37 N = 200	Średnia częstość na 48 tyg. [^] : 0,21 (95% CI: 0,17; 0,26)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del 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
	PBO+SoC → ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	0,98 N = 203	N = 403

[^] częstość zaostrzeń płucnych analizowano przy uwzględnieniu również danych z fazy podstawowej badań;

[@] 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;

^a wartość po 24 tygodniach fazy podstawowej badań;

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%)
 - Jakikolwiek 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, z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji: 3 analiza interim, doniesienie *Daines 2021*):

Zdarzenia niepożądane	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, faza OLE, średni czas ekspozycji 105,7 (SD: 20,06) tygodni N = 506
Jakikolwiek AEs	498 (98,4%) Zdarzenia/100 pacjento-lat: 586,29
Łagodne AEs	118 (23,3%)
Umiarkowane AEs	296 (58,5%)
AEs o ciężkim nasileniu	81 (16,0%)
AEs zagrażające życiu	3 (0,6%)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

AEs nie związane z leczeniem	144 (28,5%)
AEs o niskim prawdopodobieństwie związku z leczeniem (ang. <i>unlikely related</i>)	131 (25,9%)
AEs prawdopodobnie związane z leczeniem (ang. <i>possibly related</i>)	198 (39,1%)
AEs związane z leczeniem	25 (4,9%)
SAEs	126 (24,9%) Zdarzenia/100 pacjento-lat: 22,48
SAEs związane z leczeniem	15 (3,0%) Zdarzenia/100 pacjento-lat: 2,60
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	11 (2,2%) Zdarzenia/100 pacjento-lat: 1,61
AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia	44 (8,7%) Zdarzenia/100 pacjento-lat: 7,61
Zgon	1 (0,2%)
Najczęstsze (≥15%) AEs w fazie OLE	
Infekcyjne zaostrzenia płucne	191 (37,7%) Zdarzenia/100 pacjento-lat: 38,69
Kaszel	183 (36,2%) Zdarzenia/100 pacjento-lat: 32,87
Ból gardła	132 (26,1%) Zdarzenia/100 pacjento-lat: 18,90
Ból głowy	124 (24,5%) Zdarzenia/100 pacjento-lat: 17,73
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	114 (22,5%) Zdarzenia/100 pacjento-lat: 16,93
Zwiększona objętość płwociny	100 (19,8%) Zdarzenia/100 pacjento-lat: 12,98
Zakażenia górnych dróg oddechowych	99 (19,6%) Zdarzenia/100 pacjento-lat: 13,16
Gorączka	95 (18,8%) Zdarzenia/100 pacjento-lat: 11,55
Nieżyt nosa (ang. <i>nasal congestion</i>)	81 (16,0%) Zdarzenia/100 pacjento-lat: 10,93
Zmęczenie	80 (15,8%) Zdarzenia/100 pacjento-lat: 11,28
Pozostałe istotne AEs obserwowane w ramach fazy OLE	
Aktywność ALT/AST >3×GGN	50 (9,9%)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Aktywność ALT/AST >5×GGN	25 (4,9%)
Aktywność ALT/AST >8×GGN	9 (1,8%)
Aktywność ALT/AST >3×GGN przy stężeniu bilirubiny >2×GGN	2 (0,4%)
Zwiększona aktywność transaminaz ogółem	65 (12,8%)
Zdarzenia wysypki	74 (14,6%)

Uwagi

- W badaniu podano definicję zaostrzeń płucnych, za które uważano nowe zdarzenie lub zmiana w terapii antybiotykowej (dożylną wziewną czy doustną) 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 AURORA F/MF 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 ($\alpha = 0,05$)

27.9.1.2 Badanie AURORA F/F (VX17-445-103)

Tabela 281. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania AURORA F/F (VX17-445-103).

AURORA F/F (NCT03525548, publikacja Heijerman 2019, doniesienie konferencyjne Majoor 2020, nazwa kodowa sponsora: VX17-445-103 + faza OLE opisana w publikacji Griese 2021 oraz doniesieniu Daines 2021)			
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 AOTMI ^T	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 $p = 0,05$		

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

AURORA F/F (NCT03525548, publikacja Heijerman 2019, doniesienie konferencyjne Majoor 2020, nazwa kodowa sponsora: VX17-445-103 + faza OLE opisana w publikacji Griese 2021 oraz doniesieniu Daines 2021)

Analiza statystyczna

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.

W analizach przyjęto poziom istotności $p = 0,05$

Punkty końcowe

Główne punkty końcowe:

- Zmiana wartości należnej FEV1 po 4 tygodniach leczenia

Dodatkowe punkty końcowe:

- Zmiana stężenia chlorków w pocie po 4 tygodniach leczenia
- Zmiana wyniku domeny kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe
- 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

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)

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 AURORA F/F kontynuowali leczenie tą terapią, natomiast pacjenci z grupy PBO+TEZ/IVA+SoC rozpoczęli leczenie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC.

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 należnej 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 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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*

AURORA F/F (NCT03525548, publikacja *Heijerman 2019*, doniesienie konferencyjne *Majoor 2020*, nazwa kodowa sponsora: VX17-445-103 + faza OLE opisana w publikacji *Griese 2021* oraz doniesieniu *Daines 2021*)

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, w tym:
 - Klinicznie istotna marskość wątroby z lub bez nadciśnienia w żyłę wrotnej
 - Przeszczep narządów 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. niezżyt 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 osoczem) oraz w momencie rozpoczęcia terapii TEZ/IVA (test z moczem)
 - 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

AURORA F/F (NCT03525548, publikacja Heijerman 2019, doniesienie konferencyjne Majoor 2020, nazwa kodowa sponsora: VX17-445-103 + faza OLE opisana w publikacji Griese 2021 oraz doniesieniu Daines 2021)

- 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 FEV ₁ , 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 przepisanej terapii. Pozostali pacjenci zostali przypisani do grupy ELX/TEZ/IVA (n = 55) oraz TEZ/IVA (n = 52), otrzymali ≥ dawkę leków i ukończyli cały 4 tygodniowy okres leczenia. Do fazy OLE włączono 107 chorych, którzy ukończyli 4-tygodniowy okres leczenia w próbie AURORA F/F

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)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

AURORA F/F (NCT03525548, publikacja Heijerman 2019, doniesienie konferencyjne Majoor 2020, nazwa kodowa sponsora: VX17-445-103 + faza OLE opisana w publikacji Griese 2021 oraz doniesieniu Daines 2021)

- 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 AURORA F/F + 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	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 → ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	-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
	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.

- Wyniki trzeciej analizy interim (doniesienie Daines 2021) podsumowano poniżej:

Parametr	Grupa	Średnia bezwzględna zmiana analizowanego parametru w badaniu podstawowym, N	Średnia bezwzględna zmiana analizowanego parametru w okresie badania podstawowego i fazy OLE (łączny okres leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC), N
Populacja F/F (4 tyg. leczenia [ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC lub PBO+TEZ/IVA+SoC] w AURORA F/F + 96 tyg. leczenia w fazie OLE)			
Jakość życia - ocena CFQ-R - domena oddechowa	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	16,0 (12,1; 19,9)[@] N = 55	18,0 (13,6; 22,5)[@] N = 50
	PBO+TEZ/IVA+SoC → ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	-1,4 (-5,4; 2,6) N = 52	15,6 (11,0; 20,1) N = 49
ppFEV1 [p.p.]	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	10,4 (8,6; 12,2)[@]	11,5 (8,8; 14,2)[@]

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

AURORA F/F (NCT03525548, publikacja Heijerman 2019, doniesienie konferencyjne Majoor 2020, nazwa kodowa sponsora: VX17-445-103 + faza OLE opisana w publikacji Griese 2021 oraz doniesieniu Daines 2021)

		N = 55	N = 45
	PBO+TEZ/IVA+SoC →	0,4 (-1,4; 2,3)	12,4 (9,6; 15,1) @
	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	N = 52	N = 45
BMI [kg/m ²]	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	0,53 (0,39; 0,66) @	1,50 (1,03; 1,96) @
		N = 55	N = 49
	PBO+TEZ/IVA+SoC →	-0,07 (-0,21; 0,06)	1,28 (0,80; 1,76) @
	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	N = 52	N = 46
Stężenie jonów chlorkowych w pocie [mmol/l]	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	-43,4 (-46,9; -40,0)	-49,7 (-55,0; -44,4)
		N = 55	N = 45
	PBO+TEZ/IVA+SoC →	1,7 (-1,9; 5,3)	-48,3 (-53,7; -42,8)
	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	N = 52	N = 42
Zaostrzenia płucne	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	nie oceniano	Średnia częstość na 48 tyg. [^] : 0,21 (95% CI: 0,14; 0,30)
	PBO+SoC → ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC	nie oceniano	

[^] częstość zaostrzeń płucnych analizowano przy uwzględnieniu również danych z fazy podstawowej badań;

@ 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;

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:

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

AURORA F/F (NCT03525548, publikacja Heijerman 2019, doniesienie konferencyjne Majoor 2020, nazwa kodowa sponsora: VX17-445-103 + faza OLE opisana w publikacji Griese 2021 oraz doniesieniu Daines 2021)

- 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%)
- Faza OLE (najbardziej aktualne wyniki: 3 analiza interim, doniesienie Daines 2021):

Zdarzenia niepożądane	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, faza OLE, średni czas ekspozycji 105,7 (SD: 20,06) tygodni N = 506
Jakiegokolwiek AEs	498 (98,4%) Zdarzenia/100 pacjento-lat: 586,29
Łagodne AEs	118 (23,3%)
Umiarkowane AEs	296 (58,5%)
AEs o ciężkim nasileniu	81 (16,0%)
AEs zagrażające życiu	3 (0,6%)
AEs nie związane z leczeniem	144 (28,5%)
AEs o niskim prawdopodobieństwie związku z leczeniem (ang. <i>unlikely related</i>)	131 (25,9%)
AEs prawdopodobnie związane z leczeniem (ang. <i>possibly related</i>)	198 (39,1%)
AEs związane z leczeniem	25 (4,9%)
SAEs	126 (24,9%) Zdarzenia/100 pacjento-lat: 22,48
SAEs związane z leczeniem	15 (3,0%) Zdarzenia/100 pacjento-lat: 2,60
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	11 (2,2%) Zdarzenia/100 pacjento-lat: 1,61
AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia	44 (8,7%) Zdarzenia/100 pacjento-lat: 7,61
Zgon	1 (0,2%)
Najczęstsze (≥15%) AEs w fazie OLE	
Infekcyjne zaostrzenia płucne	191 (37,7%) Zdarzenia/100 pacjento-lat: 38,69
Kaszel	183 (36,2%) Zdarzenia/100 pacjento-lat: 32,87
Ból gardła	132 (26,1%) Zdarzenia/100 pacjento-lat: 18,90
Ból głowy	124 (24,5%)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

AURORA F/F (NCT03525548, publikacja Heijerman 2019, doniesienie konferencyjne Majoor 2020, nazwa kodowa sponsora: VX17-445-103 + faza OLE opisana w publikacji Griese 2021 oraz doniesieniu Daines 2021)

	Zdarzenia/100 pacjento-lat: 17,73
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	114 (22,5%) Zdarzenia/100 pacjento-lat: 16,93
Zwiększona objętość płwociny	100 (19,8%) Zdarzenia/100 pacjento-lat: 12,98
Zakażenia górnych dróg oddechowych	99 (19,6%) Zdarzenia/100 pacjento-lat: 13,16
Gorączka	95 (18,8%) Zdarzenia/100 pacjento-lat: 11,55
Nieżyt nosa (ang. <i>nasal congestion</i>)	81 (16,0%) Zdarzenia/100 pacjento-lat: 10,93
Zmęczenie	80 (15,8%) Zdarzenia/100 pacjento-lat: 11,28
Pozostałe istotne AEs obserwowane w ramach fazy OLE	
Aktywność ALT/AST >3×GGN	50 (9,9%)
Aktywność ALT/AST >5×GGN	25 (4,9%)
Aktywność ALT/AST >8×GGN	9 (1,8%)
Aktywność ALT/AST >3×GGN przy stężeniu bilirubiny >2×GGN	2 (0,4%)
Zwiększona aktywność transaminaz ogółem	65 (12,8%)
Zdarzenia wysypki	74 (14,6%)
Uwagi	
<ul style="list-style-type: none"> Zaostrzenie objawów płucnych, według kryteriów MedDRA, definiowano jako zaostrzenie objawów ze strony płuc z powodu zakażenia w przebiegu mukowiscydozy 	

27.9.1.3 Badanie AURORA F/RF F/G (VX18-445-104)

Tabela 282. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania AURORA F/RF F/G (VX18-445-104).

AURORA F/RF F/G (NCT04058353; VX18-445-104, publikacja Barry 2021)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie randomizowane III fazy, wielośrodkowe, w układzie równoległym z grupą kontrolną w postaci aktywnego leczenia		
Zaślepienie	Tak, podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	96 (Am. Płn., Europa, Australia)	Sponsor	Vertex Pharmaceuticals

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

AURORA F/R/F/G (NCT04058353; VX18-445-104, publikacja Barry 2021)

Okres obserwacji	Łącznie ok. 16 tygodni (w tym 4 tyg. skryningu, 8 tyg. leczenia oraz 4 tyg. obserwacji w ramach oceny bezpieczeństwa)
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowano, że przy założeniu odsetka utraty pacjentów z badania na poziomie 10% w 8 tygodniu i wewnątrzgrupowego odchylenia standardowego wynoszącego 7,0 p.p., włączenie 125 pacjentów do grupy ELX/TEZ/IVA zapewniłoby >99% moc statystyczną do wykrycia różnicy wewnątrz grupy na poziomie 3,0 p.p. dla głównego punktu końcowego (dwustronny test t jednej próby, poziom istotności 0,05) i wielkość próby 125 pacjentów w każdej z grup zapewniłoby 89% moc statystyczną do wykrycia różnicy między grupami na poziomie 3,0 p.p. z wykorzystaniem dwustronnego testu t dwóch prób przy poziomie istotności wynoszącym 0,05
Analiza statystyczna	<p>Analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przepisanego leczenia.</p> <p>Zastosowano hierarchiczną procedurę testową do kontrolowania ogólnego błędu I rodzaju przy poziomie istotności alfa 0,05 dla pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, z których te ostatnie miały priorytet w hierarchii testów jako (a) wewnątrzgrupowa analiza stężenia chlorków w pocie do 8 tygodnia, (b) międzygrupowa analiza wartości ppFEV1 do 8 tygodnia oraz (c) międzygrupowa analiza stężenia chlorków w pocie do 8 tygodnia.</p> <p>Bezwzględna zmianę ppFEV1 w 8 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 stężenia jonów chlorkowych w pocie, oceny domeny oddechowej CFQ-R oraz wartości BMI.</p> <p>Zaplanowano analizy w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk (wiek, ppFEV1, leczenie kontrolne, płeć, region geograficzny).</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 8 tyg. <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie po 8 tyg. • Bezwzględna zmiana wyniku domeny kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe po 8 tyg. • Odsetek pacjentów uzyskujących stężenie chlorków w pocie < 60 mmol/l i < 30 mmol/l • Bezpieczeństwo

AURORA F/RF F/G (NCT04058353; VX18-445-104, publikacja Barry 2021)

Interwencja i komparatory

Faza wstępna (run-in) 4 tygodnie: iwakaftor (IVA) w dawce 150 mg co 12 h [q12h] (pacjenci z genotypem F/G) lub tezakaftor w dawce 100 mg raz dziennie [gd] w skojarzeniu z iwakaftorem (TEZ/IVA) (pacjenci z genotypem F/RF). Okres wstępny został zaprojektowany w celu ustalenia wiarygodnych wartości wyjściowych w trakcie leczenia (TEZ/IVA) dla danego okresu leczenia.

Okres leczenia 8 tygodni:

Elaksakaftor/tezakaftor/iwakaftor (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC)

Elaksakaftor 200 mg podawany raz dziennie [qd] w skojarzeniu z tezakaftorem 100 mg i iwakaftorem 150 mg.

Grupa kontrolna – odpowiadająca leczeniu z fazy wstępnej: **IVA lub TEZ/IVA (w zależności od genotypu)**

Placebo dopasowane do schematu dawkowania w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC.

W obu ramionach leczenie prowadzono przez 8 tyg.

- **Zmiana dawki** nie była dozwolona, ale możliwe było czasowe wstrzymanie lub zakończenie podawania leków (decyzja badacza)
- **Zakończenie leczenia:** jeśli w ocenie pacjenta, badacza, sponsora będzie to w najlepszym interesie pacjenta, np. w przypadku potwierdzenia ciąży (pacjentki lub partnerki pacjenta), rozwoju stanu chorobowego wymagającego długotrwałej terapii zarobionymi lekami lub przedłużoną przerwą w przyjmowaniu badanego leku, wystąpienia AEs zagrażających życiu pacjenta lub ciężkich (*serious*) AEs istotnie narażających bezpieczeństwa pacjenta, zwiększenia aktywności ALT lub AST lub wydłużeniu odstępu QT odpowiadających kryteriom wykluczenia; w przypadku braku *compliance* pacjenta
- **Czasowe wstrzymanie leczenia:** ALT lub AST $>8 \times$ GGN, ALT lub AST $>5 \times$ GGN utrzymujące się >2 tygodnie, ALT lub AST $>3 \times$ GGN przy jednoczesnym stężeniu całkowitej bilirubiny $>2 \times$ GGN i/lub obecności żółtaczki klinicznej; jeśli nie zostanie zidentyfikowana przekonująca alternatywna przyczyna dla podwyższonych transaminaz (np. stosowanie paracetamolu, wirusowe zapalenie wątroby lub spożycie alkoholu), niezależnie od tego, czy poprawiły się wartości ALT lub AST, leczenie badanym lekiem należy na stałe przerwać. U pacjentów, u których przerwano leczenie z powodu podwyższonej aktywności aminotransferaz, należy ściśle monitorować ich aktywność do czasu normalizacji poziomów lub powrotu do wartości wyjściowych. Badany lek można wznowić, gdy transaminazy powrócą do wartości wyjściowych lub osiągną wartość $\leq 2 \times$ GGN, w zależności od tego, która wartość jest wyższa

Populacja

Kryteria włączenia

- Wiek 12 lat lub więcej
- Potwierdzona diagnoza mukowiscydozy
- Ustabilizowana mukowiscydoza w ocenie lekarza
- Genotyp heterozygotyczny dla Phe508del-CFTR i mutacja bramkująca (*Phe508del-gating*, F/G) lub funkcji rezydualnej (*Phe508del-residual function*, F/RF) [w regionie, w którym dany genotyp i grupa wiekowa były zatwierdzonymi wskazaniami do leczenia iwakaftorem i/lub tezakaftorem-iwakaftorem]
- $ppFEV_1 \geq 40\%$ do $\leq 90\%$ podczas skryningu, 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*)
- Zdolność do wytworzenia odpowiedniej (wystarczającej ilości) próbki potu 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

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 narządów lub przeszczep hematologiczny

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

AURORA F/RF F/G (NCT04058353; VX18-445-104, publikacja Barry 2021)

- 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
- 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*). W przypadku pacjentów z dodatnim posiewem w wywiadzie konieczne potwierdzenie: braku dodatniego wyniku posiewu z dróg oddechowych w kierunku tych drobnoustrojów w ciągu 12 miesięcy przed podpisaniem zgody na udział w badaniu; wykonanie ≥ 2 posiewów z dróg oddechowych na obecność takich drobnoustrojów w ciągu 12 miesięcy przed podpisaniem zgody na udział w badaniu, przy czym pierwszy i ostatni wykonane w odstępie ≥ 3 miesięcy, a ostatni w ciągu 6 miesięcy przed datą zgody na udział w badaniu
- Ostre schorzenia nie związane z mukowiscydozą (np. niezbyt żołądka i jelit) w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką terapii analizowanych w badaniu
- 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
- 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 = 132)	37,7 (14,7)	67 (50,8%)	67,1 (15,7)	59,5 (27,0)	76,5 (16,6)
IVA lub TEZ/IVA+SoC (N = 126)	37,6 (14,3)	61 (48,4%)	68,1 (16,4)	56,4 (25,5)	77,3 (15,8)

Wyjściowe różnice między grupami

Podano, że charakterystyki wyjściowe pacjentów były dobrze zbalansowane między grupami

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

AURORA F/RF F/G (NCT04058353; VX18-445-104, publikacja Barry 2021)**Przeptyw chorych**

271 pacjentów włączono do 4-tygodniowego okresu wstępnego (*run-in*), 259 pacjentów (95 z genotypem F/G i 163 z F/RF) poddano randomizacji; 258 otrzymało ≥ 1 dawkę leczenia i włączono do grupy ELX/TEZ/IVA (N=132) lub kontroli (N=126); odpowiednio 122 (96,8%) vs 131 (99,2%) chorych ukończyło pełny okres badania, 4 (3,2%) vs 1 (0,8%) zakończyło przedwcześnie badanie, żadnego pacjenta nie utracono z obserwacji (*lost to follow-up*)

Wyniki**Analiza skuteczności, populacja ogółem, ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs TEZ/IVA lub IVA +SoC (n = 132 vs n = 126)**

- Średnia bezwzględna zmiana ppFEV1 po 8 tyg. [p.p.] (n = 115 vs n = 114): 3,7 (95% CI: 2,2; 4,7) vs 0,2 (95% CI: -0,7; 1,1), MD = 3,5 (95% CI: 2,2; 4,7), p < 0,001
- Średnia bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie po 8 tygodniach [mmol/l] (n = 120 vs n = 119): -22,3 (95% CI: -24,5; -20,0) vs 0,7 (95% CI: -1,4; 2,8), MD = -23,1 (95% CI: -26,1; -20,1), p < 0,001
- Średnia bezwzględna zmiana wyniku domeny kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe po 8 tyg., [pkt] (n = 130 vs n = 126): 10,3 (95% CI: 8,0; 12,7) vs 1,6 (95% CI: -0,8; 4,1), MD = 8,7 (95% CI: 5,3; 12,1)
- Odsetek pacjentów uzyskujących stężenie jonów chlorkowych w pocie <60 mmol/l w 8 tygodniu (N=120 vs N=119): 83,3% vs 55,5%
- Odsetek pacjentów uzyskujących stężenie jonów chlorkowych w pocie <30 mmol/l w 8 tygodniu (N=120 vs N=119): 50,0% vs 17,7%

Analiza skuteczności, populacja F/G, ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs TEZ/IVA +SoC (n = 50 vs n = 45)

- Średnia bezwzględna zmiana ppFEV1 po 8 tyg., [p.p.]: 5,8 (95% CI: 4,2; 7,4) vs 0,1 (95% CI: -1,6; 1,7), MD = 5,8 (95% CI: 3,5; 8,0)
- Średnia bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie po 8 tygodniach [mmol/l]: -21,8 (95% CI: -25,7; -17,8) vs -1,8 (95% CI: -5,7; 2,2), MD = -20,0 (95% CI: -25,4; -14,6)
- Średnia bezwzględna zmiana wyniku domeny kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe po 8 tyg., [pkt]: 10,2 (95% CI: 6,6; 13,8) vs 1,3 (95% CI: -2,5; 5,2), MD = 8,9 (95% CI: 3,8; 14,0)
- Odsetek pacjentów uzyskujących stężenie jonów chlorkowych w pocie <60 mmol/l w 8 tygodniu (N=43 vs N=44): 86,1% vs 75,0%
- Odsetek pacjentów uzyskujących stężenie jonów chlorkowych w pocie <30 mmol/l w 8 tygodniu (N=43 vs N=44): 65,1% vs 15,9%

Analiza skuteczności, populacja F/RF, ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs IVA +SoC (95% CI: n = 82 vs n = 81)

- Średnia bezwzględna zmiana ppFEV1 po 8 tyg., [p.p.]: 2,5 (95% CI: 1,4; 3,5) vs 0,5 (95% CI: -0,5; 1,5), MD = 2,0 (95% CI: 0,5; 3,4)
- Średnia bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie po 8 tygodniach [mmol/l]: -23,1 (95% CI: -25,6; -20,6) vs 1,7 (95% CI: -0,9; 4,3), MD = -24,8 (95% CI: -28,4; -21,2)
- Średnia bezwzględna zmiana wyniku domeny kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe po 8 tyg., [pkt]: 10,4 (95% CI: 7,2; 13,7) vs 1,9 (95% CI: -1,4; 5,1), MD = 8,5 (95% CI: 4,0; 13,1)
- Odsetek pacjentów uzyskujących stężenie jonów chlorkowych w pocie <60 mmol/l w 8 tygodniu (N=77 vs N=75): 81,8% vs 44,0%
- Odsetek pacjentów uzyskujących stężenie jonów chlorkowych w pocie <30 mmol/l w 8 tygodniu (N=77 vs N=75): 41,6% vs 18,7%

Analiza bezpieczeństwa, ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs kontrola [IVA lub TEZ/IVA +SoC] (n = 132 vs n = 126)

- AEs: 88 (66,7%) vs 83 (65,9%)
- AEs o łagodnym nasileniu: 58 (43,9%) vs 50 (39,7%)
- AEs o umiarkowanym nasileniu: 25 (18,9%) vs 29 (23,0%)
- AEs o poważnym (*severe*) vs nasileniu: 5 (3,8%) vs 4 (3,2%)
- AEs zagrażające życiu: 0 vs 0
- Ciężkie AEs (*serious*) vs: 5 (3,8%) vs 11 (8,7%)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

AURORA F/RF F/G (NCT04058353; VX18-445-104, publikacja Barry 2021)

- Infekcyjne zaostrzenie mukowiscydozy w płucach: 2 (1,5%) vs 7 (5,6%)
 - AEs prowadzące do zakończenia leczenia: 1 (0,8%) vs 2 (1,6%)
 - AEs prowadzące do zgonu: 0 vs 0
 - Najczęstsze zdarzenia niepożądane:
- Ból głowy: 11 (8,3%) vs 19 (15,1%)
- Zwiększona aktywność ALT: 8 (6,1%) vs 0
- Zwiększona aktywność AST: 8 (6,1%) vs 0
- Ból brzucha: 7 (5,3%) vs 2 (1,6%)
- Zwiększona ilość plwociny: 6 (4,5%) vs 8 (6,3%)
- Biegunka: 5 (3,8%) vs 8 (6,3%)
- Kaszel: 3 (2,3%) vs 18 (14,3%)
- Infekcyjne zaostrzenie mukowiscydozy w płucach: 3 (2,3%) vs 13 (10,3%)
- Nudności: 2 (1,5%) vs 9 (7,1%)
 - Jakiegokolwiek AEs obejmujące wysypkę: 4 (3,0%) vs 5 (4,0%)
 - Jakiegokolwiek AEs związane z podwyższoną aktywnością aminotransferazy: 8 (6,1%) vs 1 (0,8%)

Uwagi

- Randomizacja do grup w stosunku 1:1, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji: terapia z grupy kontrolnej (iwakaftor vs tezakaftor + iwakaftor), procent wartości należytnej FEV1 (<70% vs ≥70%) i stężenie jonów chlorkowych w pocie (< 30 vs ≥30 mmol/l)
- Zaślepienie: podwójne, utrzymywane względem pacjentów, badaczy, personelu ośrodka, monitora klinicznego

27.9.1.4 Badanie KEPLER (VX18-445-109)Tabela 283. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania KEPLER (VX18-445-109).**KEPLER (NCT04105972, publikacja Sutharsan 2021, nazwa kodowa sponsora VX18-445-109)**

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		
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		

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

KEPLER (NCT04105972, publikacja Sutharsan 2021, nazwa kodowa sponsora VX18-445-109)

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**Główne punkty końcowe:**

- Zmiana wyniku domeny kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe po 24 tygodniach leczenia

Dodatkowe punkty końcowe:

- Zmiana wartości należnej 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 (trzy składnikowa 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 należna 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
- 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, w tym:
 - Klinicznie istotna marskość wątroby z lub bez nadciśnienia w żyłach wrotnej

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*

KEPLER (NCT04105972, publikacja *Sutharsan 2021*, nazwa kodowa sponsora VX18-445-109)

- Przeszczep narządów 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:
 - 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. nieżyt 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 osoczem) oraz w momencie rozpoczęcia terapii TEZ/IVA (test z moczem)
 - 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 naleznej	Stężenie chlorków w pocie,	Wyjściowy wynik domeny objawów	Wyjściowe stosowanie
---------------------------	-------------------------	-------------------	----------------------------	----------------------------	--------------------------------	----------------------

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

KEPLER (NCT04105972, publikacja *Sutharsan 2021*, nazwa kodowa sponsora VX18-445-109)

			FEV1, średnia (SD) [%]	średnia (SD) [mmol/l]	oddechowych CFQ-R, średnia (SD) [punkty]	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 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 przy najmniej 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.

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
- Średnia zmiana BMI po 24 tygodniach [kg/m²]: 1,59 (95% CI: 1,33; 1,86) vs 0,15 (95% CI: -0,11; 0,41)
- Średnia zmiana BMI z-score po 24 tygodniach: 0,47 (95% CI: 0,25; 0,70) vs -0,04 (95% CI: -0,24; 0,17), MD = 0,51 (95% CI: 0,20; 0,82)
- Średnia zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie (mmol/l): -46,2 (95% CI: -48,7; -43,7) vs -3,4 (95% CI: -5,8; -1,0), MD = -42,8 (95% CI: -46,2; -39,3), 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 o łagodnym nasileniu: 48 (55,2%) vs 46 (52,3%)
- AEs o umiarkowanym nasileniu: 22 (25,3%) vs 28 (31,8%)
- 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 czasowego wstrzymania leczenia: 2 (2,3%) vs 1 (1,1%)
- AEs prowadzące do zgonu: 0 (0%) vs 0 (0%)
- Poszczególne AEs:
- Infekcyjne zaostrzenie płucne: 10 (11,5%) vs 36 (40,9%)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

KEPLER (NCT04105972, publikacja Sutharsan 2021, nazwa kodowa sponsora VX18-445-109)

- 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%)
- Krwioplucie: 3 (3,4%) vs 7 (8,0%)
- 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 oznaczano również jako *VX18-445-109*;
- Infekcyjne zaostrzenia płuc i ciężkie zaostrzenia infekcyjne płuc raportowano w badaniu w ramach oceny bezpieczeństwa i tak zostały przedstawione w tabeli – w opisie badania w głównej części raportu opisano je jednak w ramach oceny skuteczności klinicznej;
- Dane odnośnie ryzyka wystąpienia krwiopłucia oraz biegunki, wykorzystane w porównaniu pośrednim, zaczerpnięto z portalu *clinicaltrials.gov*.

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

27.9.1.5 Badanie Keating 2018 (VX16-445-001)Tabela 284. 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		

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Keating 2018 (NCT03227471, publikacja Keating 2018, nazwa kodowa sponsora: VX16-445-001)

Punkty końcowe	Główne punkty końcowe:
	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana wartości należnej FEV1 po 4 tygodniach leczenia • Bezpieczeństwo
	Dodatkowe punkty końcowe:
	<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

- **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 izakaftorem 150 mg podawanym co 12 godzin.
- **PBO+SoC:** potrójne placebo dopasowane do schematu dawkowania w grupie interwencji

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 izakaftorem 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

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mężczyźni lub kobiety w wieku 18 lat lub więcej ▪ Status homozygoty względem delecji 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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*

Keating 2018 (NCT03227471, publikacja *Keating 2018*, nazwa kodowa sponsora: VX16-445-001)

- 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
- Obecne czynniki ryzyka wystąpienia choroby *Torsade de Pointes*
- 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 niezależnej 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					
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)				

- Przebieg 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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Keating 2018 (NCT03227471, publikacja Keating 2018, nazwa kodowa sponsora: VX16-445-001)

- 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%)
 - 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%)
 - Zaostrzenie objawów płucnych: 5 (24%) vs 1 (14%)
 - Krwioplucie: 3 (14%) vs 0 (0%)
 - Gorączka: 3 (14%) vs 1 (14%)

Keating 2018 (NCT03227471, publikacja Keating 2018, nazwa kodowa sponsora: VX16-445-001)

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

27.9.1.6 Badanie GALILEO (VX19-445-116)

Tabela 285. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania GALILEO (VX19-445-116).

GALILEO (NCT04353817; VX19-445-116, ██████████ plakat konferencyjny *Mall 2021*) + faza OLE (NCT04545515; VX20-445-119, ██████████)

Metodyka

Rodzaj badania	Badanie randomizowane IIIb 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	34 (Am. Płn., Europa, Australia) [^]	Sponsor	Vertex Pharmaceuticals
Okres obserwacji	łącznie ok. 32 tygodni (w tym 4 tyg. skryningu, 24 tyg. leczenia oraz ok. 4 tyg. obserwacji [28 ± 7 dni] w ramach oceny bezpieczeństwa)		
Oszacowanie wielkości próby	bd.		
Analiza statystyczna	<p>Analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przepisane go leczenia.</p> <p>Pierwszorzędowy punkt oceny końcowy skuteczności (tj. LCI_{2.5}) został dostosowany z uwagi na porównania wielokrotne, podczas gdy drugorzędowe i dodatkowe punkty końcowe oceny skuteczności (tj. SwCl, ppFEV1 i CFQ-R) nie. W związku z tym wartości p dla drugorzędowych i innych punktów końcowych skuteczności uważa się za nominalne. Ciągłe punkty końcowe analizowano za pomocą modelu efektów mieszanych dla pomiarów powtarzających się (MMRM, z ang. <i>mixed-effects model for repeated measures</i>) z bezwzględną zmianą od wartości wyjściowej podczas każdej wizyty po wizycie początkowej jako zmienną zależną. Model obejmował grupę leczenia, wizytę i interakcję leczenia za wizytą jako efekty stałe, z ciągłym wyjściowym LCI_{2.5} i masą ciała podczas wizyty przesiewowej jako współzmiennymi. Dane z 15 dnia, 4, 8, 16 i 24 tygodnia zostały uwzględnione w modelu, jednak wynik z wizyty w dniu 15 nie został uwzględniony w oszacowaniu średniego efektu leczenia do tygodnia 24.</p>		

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

GALILEO (NCT04353817; VX19-445-116, ██████████) plakat konferencyjny Mall 2021) + faza OLE (NCT04545515; VX20-445-119, ██████████)

Przeprowadzono jedynie opisową analizę bezpieczeństwa (tj. nie przeprowadzono żadnych testów statystycznych). Nie przedstawiono niekompletnych i/lub brakujących danych i nie przeprowadzono formalnych analiz statystycznych w celu wykrycia lub wyeliminowania obecności statystycznych wartości odstających, o ile nie określono inaczej.

W analizach przyjęto poziom istotności $p = 0,05$.

Punkty końcowe

Główne punkty końcowe:

- Bezwzględna zmiana wartości LCI_{25} po 24 tyg.

Drugorzędowe punkty końcowe:

- Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie (SwCl) po 24 tyg.
- Bezwzględna zmiana wartości należnej FEV1 (ppFEV1) po 24 tyg.
- Bezpieczeństwo i tolerancja (ocena AEs, zmiany parametrów laboratoryjnych, standardowego 12-odprowadzeniowego EKG, oznak życiowych i pulsoksymetrii)

Dodatkowe punkty końcowe:

- Bezwzględna zmiana wyniku domeny kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe po 24 tyg.

W fazie OLE głównym punktem końcowym była ocena bezpieczeństwa; oceniano również skuteczność.

Interwencja i komparatory

Okres leczenia 24 tygodnie:

Elksakaftor/tezakaftor/iwakaftor (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC)

- Elksakaftor 200 mg podawany raz dziennie [qd] w skojarzeniu z tezakaftorem 100 mg i iwakaftorem 150 mg co 12 godzin [q12h] u pacjentów o masie ciała ≥ 30 kg
- Elksakaftor 200 mg podawany raz dziennie [qd] w skojarzeniu z tezakaftorem 50 mg i iwakaftorem 75 mg co 12 godzin [q12h] u pacjentów o masie ciała < 30 kg

Grupa kontrolna – placebo (PBO+SoC)

- Placebo dopasowane do schematu dawkowania w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC.

W obu ramionach leczenie prowadzono przez 24 tyg.

SoC: we wszystkich ramionach badania u pacjentów kontynuowano leczenie objawowe CF (np. przyjmowanie leków mukolitycznych, leków rozszerzających oskrzela, leków przeciwzapalnych i/lub antybiotyków); leczenie to rozpoczęło się od 28 dnia przed pierwszą wizytą (w dniu 1 badania) i kontynuowane było przez cały czas jego trwania badania aż do zakończenia udziału w badaniu.

W fazie OLE chorzy z grupy ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC badania GALILEO kontynuowali leczenie tą terapią, natomiast pacjenci z grupy PBO+SoC rozpoczęli leczenie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC.

Populacja

Kryteria włączenia

- Wiek od 6 do 11 lat
- Potwierdzona masa ciała ≥ 15 kg oznaczona bez butów podczas skryningu
- Potwierdzona diagnoza mukowiscydozy w ocenie badacza
- Potwierdzony genotyp F/MF
- Ustabilizowane leczenie mukowiscydozy w momencie rozpoczęcia okresu leczenia aktywnego
- ppFEV₁ $\geq 70\%$ podczas skryningu
- $LCI_{25} \geq 7,5$ podczas skryningu
- Gotowość pozostania na ustalonej dawce leczenia stosowanego w leczeniu mukowiscydozy, którą zdefiniowano jako obecny schemat leczenia

Kryteria wykluczenia

- Ostre zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenia objawów płucnych lub zmiany w terapii schorzeń płuc i zatok w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką terapii analizowanych w badaniu
- Zakażenia płucne patogenami związanymi z szybkim pogorszeniem czynności płuc (np. *Burkholderia dolosa*, *Mycobacterium abscessus*).

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

GALILEO (NCT04353817; VX19-445-116, ██████████) plakat konferencyjny *Mall 2021*) + faza OLE (NCT04545515; VX20-445-119, ██████████)

- 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 narządów lub przeszczep hematologiczny
 - Nadużywanie alkoholu lub używanie narkotyków
 - Obecność choroby nowotworowej, z wyjątkiem raka kolczystokomórkowego skóry, raka podstawnokomórkowego skóry oraz raka szyjki macicy *in situ* w stadium 0
- Nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych:
 - Hemoglobina < 10 g/dl
 - Całkowita bilirubina $\geq 2 \times$ GGN
 - Aktywność ALT, AST, GGTP oraz ALP $\geq 3 \times$ GGN
 - Wskaźnik przesączania kłębuszkowego ≤ 45 ml/min/1,73 m²
- Ostre schorzenia niezwiązane z mukowiscydozą w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką terapii analizowanych w badaniu
- Udział w innym badaniu klinicznym z udziałem leku w fazie badań (w tym ELX z lub bez podania innych leków ocenianych w badaniu) w ciągu 28 dni lub 5 okresów półtrwania tego leku przed skryningiem (okres ten mógł zostać wydłużony według lokalnej praktyki klinicznej)
- Stosowanie modulatorów CFTR (dopuszczonych do obrotu lub w fazie badań) w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką terapii analizowanych w badaniu
- Stosowanie umiarkowanych lub silnych inhibitorów i induktorów CYP3A w okresie 14 dni przed pierwszą dawką terapii analizowanych w badaniu
- Ciąża lub karmienie piersią

Charakterystyka populacji	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba kobiet (%)	Średnia wyjściowa wartość LCl ₂₅ (SD) [j.]	Średnia wyjściowa wartość należnej FEV ₁ (SD) [%]	Średnie wyjściowe stężenie jonów chlorkowych w pocie (SD) [mmol/l]	Średni wyjściowy wynik domeny objawów oddechowych CFQ-R (SD) [pkt]
ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (N = 60)	9,1 (1,8)	35 (58,3%)	10,26 (2,22)	91,4 (13,8)	102,8 (10,0)	85,7 (11,7)
PBO+SoC (N = 61)	9,2 (1,7)	35 (57,4%)	9,75 (1,95)	87,2 (15,8)	102,6 (8,6)	82,7 (14,1)

Wyjściowe różnice między grupami

Podano, że charakterystyki wyjściowe pacjentów były dobrze zbalansowane między grupami

Przeptyw chorych

121 pacjentów poddano skryningowi, a następnie w wyniku randomizacji włączono do grupy ELX/TEZ/IVA (N=60) lub kontroli (N=61); wszyscy otrzymali ≥ 1 dawkę leczenia; odpowiednio 59 (98,3%) vs 61 (100%) chorych ukończyło pełny okres badania, 1 (1,7%) pacjent zakończył przedwcześnie badanie z uwagi na występujące AEs; żadnego pacjenta nie utracono z obserwacji (*lost to follow-up*).

Do fazy OLE włączono 120 chorych, którzy ukończyli 24-tygodniowy okres leczenia w próbie GALILEO.

Wyniki

Analiza skuteczności, ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (n = 60 vs n = 61)

- Bezwzględna zmiana LCl₂₅ po 24 tyg. [j.]: MD = -2,26 (95% CI: -2,71; -1,81), p < 0,0001
- Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie po 24 tygodniach [mmol/l]: MD = -51,2 (95% CI: -55,3; -47,1), p < 0,0001
- Bezwzględna zmiana ppFEV₁ po 24 tyg. [p.p.]: MD = 11,0 (95% CI: 6,9; 15,1), p < 0,0001

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

GALILEO (NCT04353817; VX19-445-116, ██████████) plakat konferencyjny *Mall 2021*) + faza OLE (NCT04545515; VX20-445-119, ██████████)

- Bezwzględna zmiana wyniku domeny kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe po 24 tyg. [pkt]: MD = 5,5 (95% CI: 1,0; 10,0), p = 0,0174

Analiza bezpieczeństwa, ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (n = 60 vs n = 61)

- TEAEs:
- jakiegokolwiek TEAEs: 48 (80,0%) vs 57 (93,4%)
- TEAEs w podziale na ciężkość:
 - łagodne – 30 (50,0%) vs 26 (42,6%)
 - umiarkowane – 16 (26,7%) vs 29 (47,5%)
 - poważne (*severe*) – 2 (3,3%) vs 2 (3,3%)
 - zagrażające życiu – 0 (0%) vs 0 (0%)
- TEAEs w podziale na możliwy związek z podaniem leku:
 - niezwiązane z leczeniem – 12 (20,0%) vs 17 (27,9%)
 - prawdopodobnie niezwiązane z leczeniem – 10 (16,7%) vs 17 (27,9%)
 - możliwe związane z leczeniem – 24 (40,0%) vs 21 (34,4%)
 - związane z leczeniem – 2 (3,3%) vs 2 (3,3%)
- ciężkie (*serious*) TEAEs: 4 (6,7%) vs 9 (14,8%)
- ciężkie (*serious*) TEAEs związane z leczeniem: 1 (1,7%) vs 1 (1,6%)
- TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia: 1 (1,7%) vs 0 (0%)
- TEAEs prowadzące do przerwania leczenia: 7 (11,7%) vs 0 (0%)
- Najczęstsze TEAEs:
 - ból głowy: 18 (30,0%) vs 12 (19,7%)
 - kaszel: 14 (23,3%) vs 26 (42,6%)
 - zapalenie nosa i gardła: 7 (11,7%) vs 9 (14,8%)
 - kaszel produktywny: 7 (11,7%) vs 6 (9,8%)
 - wyciek wydzieliny z nosa: 7 (11,7%) vs 7 (11,5%)
 - wysypka: 6 (10,0%) vs 3 (4,9%)
 - ból brzucha: 5 (8,3%) vs 17 (27,9%)
 - ból jamy ustnej i gardła: 3 (5,0%) vs 12 (19,7%)
 - zaostrzenie objawów płucnych CF o podłożu zakaźnym: 1 (1,7%) vs 16 (26,2%)
- Nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych:
 - ALT i/lub AST >3×GGN: 8 (13,6%) vs 3 (4,9%)
 - ALT i/lub AST >5×GGN: 3 (5,1%) vs 1 (1,6%)
 - ALT i/lub AST >8×GGN: 1 (1,7%) vs 0 (0,0%)
 - ALT i/lub AST >3×GGN: 0 (0,0%) vs 0 (0,0%)
 - podwyższona aktywność transaminaz: 6 (10,0%) vs 3 (4,9%)

Faza OLE: bd.

Uwagi

^ dane przedstawiono na portalu <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04353817>; data ostatniego dostępu 25.05.2022 r.

Randomizacja: w stosunku 1:1 do grup ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, ze stratyfikacją pod względem $LCI2.5$ (<10 vs ≥10) i masy ciała (<30 kg vs ≥30 kg) w momencie skryningu

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

27.9.2 Badania RCT oceniające TEZ/IVA vs PBO, wykorzystane w porównaniu pośrednim

27.9.2.1 Badanie *EVOLVE* (VX14-661-106)

Tabela 286. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *EVOLVE* (VX14-661-106).

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		
Zaslepienie	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 przepisanej terapii i mieli status homozygoty względem delekcji 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 zaostrzeń objawów płucnych w ciągu 24 tygodni leczenia Zmiana wskaźnika BMI w ciągu 24 tygodni leczenia Zmiana statystyki z dla BMI należnego dla danego wieku (ang. <i>BMI-to-age z score</i>) u pacjentów w wieku < 20 lat, w ciągu 24 tygodni leczenia Zmiana wyniku domeny kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe po 24 tygodniach 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			

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

EVOLVE (NCT02347657, publikacja *Taylor-Cousar 2017*, nazwa kodowa sponsora: VX14-661-106)

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
- 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 narządów 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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

EVOLVE (NCT02347657, publikacja Taylor-Cousar 2017, nazwa kodowa sponsora: VX14-661-106)

- 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 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:
 - 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.]:
 - 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/m^2]: 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)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

EVOLVE (NCT02347657, publikacja Taylor-Cousar 2017, nazwa kodowa sponsora: VX14-661-106)

- 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 płwociny: 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

27.9.2.2 Badanie Donaldson 2018 (VX11-661-101)Tabela 287. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Donaldson 2018 (VX11-661-101).**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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Donaldson 2018 (NCT01531673, publikacja Donaldson 2018, nazwa kodowa sponsora: VX11-661-101)

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 przepisanej terapii.</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 należącej FEV1 po 4 tygodniach leczenia • Zmiana wyniku domeny kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe po 4 tygodniach • Ocena parametrów farmakokinetycznych 		

Interwencja i komparatory

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.

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 należącej 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 			
Charakterystyka populacji	Średni wiek (SD) [lata]	Płeć męska, n (%)	Wyjściowa wartość należącej 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)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Donaldson 2018 (NCT01531673, publikacja Donaldson 2018, nazwa kodowa sponsora: VX11-661-101)

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			
Przeptyw 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 zaleczonego 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 płwociny: 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%)

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

Donaldson 2018 (NCT01531673, publikacja Donaldson 2018, nazwa kodowa sponsora: VX11-661-101)

- 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

27.9.2.3 Badanie Schwarz 2020 (VX16-661-114)

Tabela 288. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Schwarz 2020 (VX16-661-114).

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 zawierająca 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 Duszność Trudności w oddychaniu (uczucie ucisku w obrębie klatki piersiowej) 		

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Schwarz 2020 (NCT03150719, publikacja Donaldson 2018, nazwa kodowa sponsora: VX16-661-114)

- Astma
 - Nadwrażliwość oskrzeli
 - 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 lumakafotrem/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 lumakafor/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

Kryteria wykluczenia

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Schwarz 2020 (NCT03150719, publikacja Donaldson 2018, nazwa kodowa sponsora: VX16-661-114)

- 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
- 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:
 - 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%)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Schwarz 2020 (NCT03150719, publikacja Donaldson 2018, nazwa kodowa sponsora: VX16-661-114)

- Ból głowy: 6 (12,0%) vs 7 (14,9%)
- Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła: 2 (4,0%) vs 5 (10,6%)
- Zwiększenie ilości płwociny: 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

27.9.2.4 Badanie EXPAND (VX14-661-108)

Tabela 289. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania EXPAND (VX14-661-108).

EXPAND (NCT02392234; VX14-661-108, publikacja Rowe 2017)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie randomizowane III fazy, wieloośrodkowe, w układzie naprzemiennym (<i>crossover</i>) z grupą kontrolną w postaci aktywnego leczenia		
Zaślepienie	Tak, podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	86 (Australia, Europa, Izrael, Am. Płn.)	Sponsor	Vertex Pharmaceuticals
Okres obserwacji	łącznie ok. 12 tygodni (8 tygodni leczenia (2 okresy) + 4 tygodnie dodatkowej obserwacji w kierunku bezpieczeństwa)		
Oszacowanie wielkości próby	Przy założeniu odchylenia standardowego na poziomie 7 p.p. oszacowana wielkość próby 51 pacjentów na sekwencji leczenia zapewniała $\geq 90\%$ moc statystyczną badania do wykazania różnicy rzędu 3 p.p. między grupami TEZ/IVA vs placebo dla głównego punktu końcowego (bezwzględna zmiana wartości ppFEV1) za pomocą testu dwustronnego i 0,025 poziomie istotności i różnicy 3 p.p. między grupami IVA vs placebo za pomocą testu dwustronnego i 0,025 poziomie istotności. Nie oczekiwano efektu „przeniesienia” (<i>carryover</i>); w związku z tym wybór projektu naprzemiennego, ocenę skuteczności poprzez ocenę zmiany w stosunku do wartości wyjściowej badania oraz proponowane metody analizy uznano za odpowiednie		
Analiza statystyczna	<p>Analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przepisane go leczenia.</p> <p>Zastosowano hierarchiczną procedurę testową do kontrolowania ogólnego błędów I rodzaju przy poziomie istotności alfa 0,05 dla pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych.</p> <p>Bezwzględną zmianę ppFEV1 w 8 tyg. modelowano przy pomocy modelu efektów mieszanych dla wielokrotnych pomiarów, ze zmienną zależną w postaci pacjenta, czynnikami stałymi w postaci grupy, wizyty i wyjściowej wartości ppFEV1. Podobny model zastosowano także do analizy dodatkowych punktów końcowych.</p> <p>W analizach przyjęto poziom istotności $p = 0,05$.</p>		

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

EXPAND (NCT02392234; VX14-661-108, publikacja Rowe 2017)

Punkty końcowe

Główne punkty końcowe:

- Bezwzględna zmiana wartości należnej FEV1 po 4 i 8 tyg.

Dodatkowe punkty końcowe:

- Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie po 4 i 8 tyg.
- Bezwzględna zmiana wyniku domeny kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe po 4 i 8 tyg.
- Względna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie po 4 i 8 tyg.
- Częstość zaostrzeń
- Bezwzględna zmiana aktywności elastazy-1 w kale po 4 i 8 tyg.
- Bezwzględna zmiana aktywności trypsynogenu immunoreaktywnego po 4 i 8 tyg.
- Bezwzględna zmiana wartości BMI po 4 i 8 tyg.
- Bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

- **TEZ/IVA + SoC:** tezakaftor 100 mg raz dziennie rano (VX-661, Vertex Pharmaceuticals) + iwakaftor 150 mg co 12 h (VX-770, Vertex Pharmaceuticals)
- monoterapia iwakaftorem – grupa nieuwzględniana w niniejszym raporcie
- **PBO** – placebo

We wszystkich grupach podawano placebo dopasowane do leków i podawane w taki sposób, aby utrzymać zaślepienie stosowanych interwencji we wszystkich schematach leczenia wszyscy chorzy otrzymywali taką samą liczbę tabletek dziennie.

Badanie w układzie **naprzemiennym (crossover)**.

Schemat badania: skryning (do 6 tygodni), dwa okresy leczenia (po 8 tygodni) rozdzielone 8-tygodniowym okresem wyflukowania leków (*washout*), okres obserwacji pod kątem oceny bezpieczeństwa. Chorzy byli przydzieleni do grupy z sekwencyjnym podawaniem leków (w 1 okresie jedną interwencją, w 2 okresie drugą).

Po ukończeniu wizyty kontrolnej w 24 tygodniu badania na końcu drugiego okresu leczenia chorzy otrzymywali możliwość udziału w fazie wydłużonej badania (VX14-661-110; NCT02565914; aktualnie badanie w toku), nie będącej przedmiotem niniejszej analizy.

- **Zmiana dawki** nie była dozwolona, ale możliwe było czasowe wstrzymanie lub zakończenie podawania leków (decyzja badacza)
- **Zakończenie leczenia:** jeśli w ocenie pacjenta, badacza, sponsora będzie to w najlepszym interesie pacjenta, np. w przypadku potwierdzenia ciąży (pacjentki lub partnerki pacjenta), rozwoju stanu chorobowego wymagającego długotrwałej terapii zarobionymi lekami lub przedłużoną przerwą w przyjmowaniu badanego leku, wystąpienia AEs zagrażających życiu pacjenta lub ciężkich (*serious*) AEs istotnie narażających bezpieczeństwa pacjenta, zwiększenia aktywności ALT lub AST lub wydłużeniu odstępu QT odpowiadających kryteriom wykluczenia; w przypadku braku *compliance* pacjenta
- **Czasowe wstrzymanie leczenia:** ALT lub AST $>8 \times$ GGN, ALT lub AST $>5 \times$ GGN utrzymujące się >2 tygodnie, ALT lub AST $>3 \times$ GGN przy jednoczesnym stężeniu całkowitej bilirubiny $>2 \times$ GGN i/lub obecności żółtaczk klinicznej; jeśli nie zostanie zidentyfikowana przekonująca alternatywna przyczyna dla podwyższonych transaminaz (np. stosowanie paracetamolu, wirusowe zapalenie wątroby lub spożycie alkoholu), niezależnie od tego, czy poprawiły się wartości ALT lub AST, leczenie badanym lekiem należy na stałe przerwać. U pacjentów, u których przerwano leczenie z powodu podwyższonej aktywności aminotransferaz, należy ściśle monitorować ich aktywność do czasu normalizacji poziomów lub powrotu do wartości wyjściowych. Badany lek można wznowić, gdy transaminazy powrócą do wartości wyjściowych lub osiągną wartość $\leq 2 \times$ GGN, w zależności od tego, która wartość jest wyższa

Populacja

Kryteria włączenia

- Wiek 12 lat lub więcej
- Potwierdzona diagnoza mukowiscydozy
- Ustabilizowana mukowiscydoza w ocenie lekarza
- Genotyp heterozygotyczny dla Phe508del-CFTR i mutacja funkcji rezydualnej (*Phe508del-residual function*, F/RF)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

EXPAND (NCT02392234; VX14-661-108, publikacja Rowe 2017)

Kryteria
wykluczenia

- ppFEV₁ ≥40% do ≤90% podczas skryningu, ustalona względem wieku, płci oraz wzrostu pacjenta według metod GLFI (ang. *Global Lung Function Initiative*)
 - 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
-
- 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
 - Czynniki ryzyka *Torsades de Pointes* w wywiadzie (np. rodzinny zespół długiego odstępu QT, hipokaliemia, niewydolność serca, przerost lewej komory, bradykardia, zawał mięśnia sercowego, kardiomiopatia, arytmia w wywiadzie [migotanie komór i przedsionków], otyłość, ostre zdarzenia neurologiczne [krwotok podpajęczynówkowy], krwotok śródczaszkowy, udar naczyniowy mózgu i uraz śródczaszkowy] oraz neuropatia autonomiczna)
 - Przeszczep narządów lub przeszczep hematologiczny
 - Nadużywanie alkoholu lub używanie narkotyków w ciągu roku poprzedzającego badanie, w tym stosowanie kanabinoidów, kokainy oraz opiatów
 - 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
 - Zaćma lub zmętnienie soczewki w wywiadzie lub dowody na obecność zaćmy lub zmętnienia soczewki uznane przez okulistę za istotne klinicznie w trakcie badania okulistycznego podczas skryningu (chyba że takie badanie było wykonywane w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem)
 - Odstęp QTc > 450 ms w EKG w czasie skryningu
 - Nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych:
 - Hemoglobina < 10 g/dl
 - Nieprawidłowa czynność wątroby zdef. jako wyst. ≥2: aktywność ALT, AST, GGTP ≥3 × GGN, ALP ≥2 × GGN lub całkowita bilirubina ≥2 × GGN
 - Nieprawidłowa czynność wątroby zdef. jako jakiegokolwiek AST lub ALT ≥5 × GGN
 - Nieprawidłowa czynność nerek zdef. jako wskaźnik 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
 - 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)
 - Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów, umiarkowanych inhibitorów, silnych induktorów lub umiarkowanych induktorów cytochromu P450 3A, w tym spożywanie leków

EXPAND (NCT02392234; VX14-661-108, publikacja Rowe 2017)

ziołowych (np. ziele dziurawca), soku grejfrutowego lub grejfrutowego, pomarańczy se-wilskiej lub marmolady, w ciągu 14 dni od podania badanych leków [uczestnicy muszą przestać spożywać te artykuły od 14 dni przed 1 dniem badania do wizyty kontrolnej dotyczącej bezpieczeństwa]

- 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 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
- Pacjenci podlegający ocenie nosowej różnicy potencjałów (NPD, z ang. *nasal potential difference*) wszelkie dodatkowe schorzenia lub dolegliwości fizyczne lub inne, które w opinii badacza mogą narazić pacjenta na znaczne ryzyko, wpłynąć na wykonanie procedury lub ograniczyć interpretację testu, w tym między innymi: nieprawidłowości przewodów nosowych; wymagane ciągłe (24 godziny/dobę) podawanie tlenu przez kaniulę nosową; zmiany leków donosowych w ciągu 14 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku (w tym kortykosteroidy, kromolyn, fenylefryna itp.)

Charakterystyka populacji	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba kobiet (%)	Średnia wyjściowa wartość należnej FEV ₁ (SD) [%]	Średnie wyjściowe stężenie jonów chlorkowych w pocie (SD) [mmol/l]	Średni wyjściowy wynik domeny objawów oddechowych CFQ-R (SD) [pkt]
TEZ/IVA + SoC (N = 83)	35,6 (13,5)	48 (58%)	61,8 (14,9)	64,1 (28,9)	66,5 (17,9)
PBO + SoC (N = 80)	32,6 (13,9)	46 (58%)	62,1 (14,0)	70,7 (24,0)	67,8 (17,5)

Wyjściowe różnice między grupami

Podano, że charakterystyki wyjściowe pacjentów były dobrze zbalansowane między grupami

Przeptyw chorych

248 pacjentów włączono do badania i poddano randomizacji; 1 pacjent przydzielony do placebo i 1 przydzielony do IVA w 1 okresie leczenia został następnie uznany za niespełniającego kryteriów selekcji i nie otrzymał leczenia. Spośród pozostałych 246 pacjentów 234 (95%) ukończyły oba okresy interwencji, co dało 481 okresów, które można było ocenić

Wyniki

Analiza skuteczności, populacja F/RF, TEZ/IVA+SoC vs PBO +SoC (N = 161 vs N = 161)

- Średnia bezwzględna zmiana ppFEV₁ po 8 tyg., [p.p.]: MD = 6,8 (95% CI: 5,7; 7,8), p < 0,001
- Średnia bezwzględna zmiana wyniku domeny kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe po 8 tyg., [pkt]: MD = 11,1 (95% CI: 8,7; 13,6), p < 0,001
- Średnia bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie po 8 tygodniach [mmol/l]: MD = -9,5 (95% CI: -11,7; -7,3)
- Średnia względna zmiana ppFEV₁ po 8 tyg., [%]: MD = 11,4 (95% CI: 9,6; 13,2)
- Zaostrzenia płucne; liczba zdarzeń; oszacowana liczba zdarzeń na rok: 11 vs 20; 0,34 vs 0,63; RR = 0,54 (95% CI: 0,26; 1,13)
- Średnia zmiana aktywności elastazy-1 w kale (N=129 vs N=127): -3,4 (SD: 68,5) vs -23,1 (SD: 85,9)
- Średnia zmiana aktywności trypsynogenu immunoreaktywnego (N=150 vs N=146): -18,1 (SD: 24,5) vs -2,1 (SD: 31,8)

Analiza bezpieczeństwa, populacja F/RF, TEZ/IVA+SoC vs PBO +SoC (N = 162 vs N = 162)

- Jakiegokolwiek AEs: 126 (78%) vs 117 (72%)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

EXPAND (NCT02392234; VX14-661-108, publikacja Rowe 2017)

- AEs związane z leczeniem: 38 (23%) vs 37 (23%)
- Łagodne AEs: 63 (39%) vs 58 (36%)
- Umiarkowane AEs: 54 (33%) vs 55 (34%)
- Poważne (*severe*) AEs: 8 (5%) vs 4 (2%)
- AEs zagrażające życiu: 1 (<1%) vs 0
- AEs 3. lub 4. stopnia: 9 (6%) w porównaniu z 4 (2%)
- Ciężkie (*serious*) AEs: 14 (9%) vs 8 (5%)
- Ciężkie (*serious*) AEs związane z leczeniem: 2 (1%) vs 0
- AEs prowadzące do zakończenia leczenia: 1 (<1%) vs 0
- AEs prowadzące do zgonu: 0 vs 0

AEs o częstości $\geq 5\%$ w jednej z grup:

- Infekcyjne zaostrzenie mukowiscydozy w płucach: 31 (19%) vs 21 (13%)
- Kaszel: 30 (19%) vs 23 (14%)
- Zmęczenie: 16 (10%) vs 12 (7%)
- Krwioplucie: 14 (9%) vs 12 (7%)
- Ból głowy: 13 (8%) vs 19 (12%)
- Gorączka: 12 (7%) vs 8 (5%)
- Dusznność: 11 (7%) vs 9 (6%)
- Wzrost produkcji plwociny: 11 (7%) vs 14 (9%)
- Biegunka: 10 (6%) vs 13 (8%)
- Nudności: 10 (6%) vs 9 (6%)
- Ból jamy ustnej i gardła: 9 (6%) vs 9 (6%)
- Zatkany nos: 9 (6%) vs 6 (4%)
- Zapalenie nosa i gardła: 5 (3%) vs 13 (8%)
- Wzrost aktywności kinazy kreatynowej we krwi: 5 (3%) vs 6 (4%)

Uwagi

- Randomizacja do grup w stosunku 1:1, za pomocą systemu IWRS, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji: wiek w momencie skryningu (< 18 vs ≥ 18 lat), procent wartości należytnej FEV1 (<70% vs $\geq 70\%$) i typ mutacji funkcji rezydualnej (mutacje klasy V vs mutacje klasy II-IV [zmiany sensu]); lista randomizacyjna przygotowana przez niezależnego statystyczkę nie należącą do grupy badawczej
- Zaślepienie: podwójne, utrzymywane względem pacjentów, badaczy, personelu ośrodka, monitora klinicznego

27.9.3 Badania RCT oceniające IVA vs PBO, wykorzystane w porównaniu pośrednim

27.9.3.1 Badanie STRIVE (VX08-770-102)

Tabela 290. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania STRIVE (VX08-770-102).

STRIVE (NCT00909532; VX08-770-102, publikacja Ramsey 2011)**Metodyka**

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

STRIVE (NCT00909532; VX08-770-102, publikacja Ramsey 2011)

Rodzaj badania	Badanie randomizowane III fazy, wieloośrodkowe, w układzie równoległym z kontrolowane placebo		
Zaślepienie	Tak, podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	65 (Am. Płn., Europa, Australia)	Sponsor	Vertex Pharmaceuticals
Okres obserwacji	48 tygodni		
Oszacowanie wielkości próby	Wielkość próby oszacowano na 80 pacjentów w grupie, co zapewniłoby 80% moc statystyczną badania do wykrycia różnic między grupami rzędu 4,5 p.p. w bezwzględnej zmianie wartości ppFEV1.		
Analiza statystyczna	<p>Analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przepisane go leczenia.</p> <p>Zastosowano hierarchiczną procedurę testową do kontrolowania ogólnego błędu I rodzaju przy poziomie istotności alfa 0,05 dla pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych.</p> <p>Bezwzględną zmianę wyniku ppFEV1 w 48 tyg. modelowano przy pomocy modelu efektów mieszanych dla wielokrotnych pomiarów (MMRM, z ang. Mixed-Effects Model for Repeated Measures). Podobny model zastosowano także do analizy stężenia jonów chlorkowych w pocie i oceny domeny oddechowej CFQ-R. Zmiany masy ciała oceniano liniowym modelem efektów mieszanych (LME, z ang. <i>linear mixed effect</i>).</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 24 i 48 tyg. <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Średnia zmiana wartości FEV1 po 24 i 48 tyg. ▪ Średnia względna zmiana ppFEV1 po 24 i 48 tyg. ▪ Średnia bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie po 24 i 48 tyg. ▪ Zaostrzenia płucne po 24 i 48 tyg. ▪ Średnia zmiana masy ciała po 24 i 48 tyg, ▪ Bezpieczeństwo 		

Interwencja i komparatory**Okres leczenia 48 tygodni:**

Iwakaftor (IVA+SoC) – w dawce 150 mg co 12 h przez 48 tygodni

Placebo (PBO+SoC) – podawane jak IVA przez 48 tygodni

Przez cały okres badania pacjenci kontynuowali stosowanie standardowej terapii, z wyjątkiem soli hipertonicznej, która była zabroniona (nie jest zatwierdzona przez organy regulacyjne w Stanach Zjednoczonych jako terapia mukowiscydozy).

- **Zmiana dawki** nie była dozwolona, ale możliwe było czasowe wstrzymanie lub zakończenie podawania leków (decyzja badacza)
- **Zakończenie leczenia:** jeśli w ocenie pacjenta, badacza, sponsora będzie to w najlepszym interesie pacjenta, np. w przypadku potwierdzenia ciąży (pacjentki lub partnerki pacjenta), rozwoju stanu chorobowego wymagającego długotrwałej terapii zarobionymi lekami lub przedłużoną przerwą w przyjmowaniu badanego leku, wystąpienia AEs zagrażających życiu pacjenta lub ciężkich (*serious*) AEs istotnie narażających bezpieczeństwa pacjenta, zwiększenia aktywności ALT lub AST lub wydłużenie odstępu QT odpowiadających kryteriom wykluczenia; w przypadku braku *compliance* pacjenta, odślepienie względem podawanego leczenia dla pacjenta, personelu ośrodka, zaślepionego personelu sponsora, zamknięcie badania
- **Czasowe wstrzymanie leczenia:** wystąpienie ALT lub AST $>8 \times$ GGN, ALT lub AST $>5 \times$ GGN utrzymujące się >2 tygodnie, ALT lub AST $>3 \times$ GGN przy jednoczesnym stężeniu całkowitej bilirubiny $>2 \times$ GGN i/lub obecności żółtaczki klinicznej; jeśli nie zostanie zidentyfikowana przekonująca alternatywna przyczyna dla podwyższonych transaminaz (np.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

STRIVE (NCT00909532; VX08-770-102, publikacja Ramsey 2011)

stosowanie paracetamolu, wirusowe zapalenie wątroby lub spożycie alkoholu)

Populacja**Kryteria
włączenia**

- Wiek 12 lat lub więcej
- Potwierdzona diagnoza mukowiscydozy z towarzyszącą przewlekłą chorobą zatokowo-płucną lub nieprawidłowościami żołądkowo-jelitowymi/odżywczymi oraz wartością chlorków w pocie >60 mmol/l w ilościowej jontoforezie pilokarpinowej co najmniej raz lub obecność dwóch mutacji wywołujących mukowiscydozę
- Przynajmniej jeden allel *CFTR* z mutacją bramkującą *G551D* (*G551D-CFTR*); potwierdzony przy użyciu panelu 32 mutacji (Ambry Genetics) [w drugim allelu dozwolona jakakolwiek inna znana lub nieznana mutacja]
- Wyniki badań laboratoryjnych (hematologiczne, biochemiczne, koagulacji i analiza moczu) bez klinicznie istotnych nieprawidłowości, które w ocenie badacza mogłyby zaburzać wyniki badania
- $ppFEV_1 \geq 40\%$ do $\leq 90\%$ podczas skryningu, ustalona względem wieku, płci oraz wzrostu pacjenta wg standardów Knudsona
- Wyrażenie zgody na udział w badaniu oraz zdolność i gotowość wypełniania postanowień protokołu badania i przestrzegania ustalonych procedur
- Kobiety w wieku rozrodczym musiały mieć ujemny wynik testu ciążyowego w czasie skryningu
- Osoby w wieku rozrodczym musiały stosować powszechnie uznane metody antykoncepcji

**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
- Ostre zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenia objawów płucnych lub zmiany w terapii schorzeń płuc i zatok (włączając antybiotyki) w ciągu 4tygodni przed pierwszą dawką terapii analizowanych w badaniu
- Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, zdefiniowane jako 3 lub więcej parametrów $LFT > 3 \times GGN$; lub
- Nieprawidłowe wyniki testów czynności nerek
- Wydłużony odstęp QT/QTc >450 ms lub QTcF >450 ms w czasie skryningu
- Przeszczep narządów lub przeszczep hematologiczny
- Nadużywanie alkoholu lub używanie narkotyków w ciągu roku poprzedzającego badanie
- Nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych:
 - Hemoglobina < 10 g/dl
 - Nieprawidłowa czynność wątroby zdef. jako przekroczenie $\geq 3 \times GGN \geq 3$ parametrów: ALT, AST, GTP, ALP, całkowitej bilirubiny
 - Zaburzenia czynności nerek wyrażone wynikiem oceny wskaźnika przesączania kłębuszkowego <50 ml/min/1,73 m² u chorych w wieku ≥ 18 lat oraz <89 ml/min/1,73 m² u chorych w wieku 12 do 17 lat
- Zakażenia płucne patogenami związanymi z szybkim pogorszeniem czynności płuc (np. *Burkholderia cenocepacia*, *B. dolosa*, *Mycobacterium abscessus*)
- Jakakolwiek choroba nie związana z mukowiscydozą w czasie 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia (choroba zdef. jest jako ostry stan, ciężki lub nieciężki, np. zapalenie żołądka i jelit)
- Jednoczesne stosowanie jakichkolwiek inhibitorów lub induktorów CYP3A4, w tym przyjmowanie leków ziołowych (np. ziele dziurawca) i soku grejpfrutowego/grejpfrutowego. Pacjenci muszą przestać spożywać te produkty na 14 dni przed pierwszą dawką badanego leku) i powstrzymać się od spożywania tych produktów do 48 tygodnia do wizyty kontrolnej po zakończeniu leczenia
- Stosowanie wziewnego leczenia hipertonicznym roztworem soli. Pacjenci musieli przerwać leczenie wziewnym hipertonicznym roztworem soli fizjologicznej ≥ 4 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki badanego leku

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

STRIVE (NCT00909532; VX08-770-102, publikacja Ramsey 2011)

- Udział w innym badaniu klinicznym z udziałem leku w fazie badań w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania danego leku (którekolwiek dłuższe) przed skryningiem (chorzy stosujący wcześniej iwakafator mogli wziąć udział w niniejszym badaniu pod warunkiem spełnienia kryteriów włączenia)
- Ciąża, planowanie ciąży lub karmienie piersią – kobiety w wieku reprodukcyjnym musiały mieć ujemny wynik testu ciążowego w momencie skryningu
- Brak zgody na stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji

Charakterystyka populacji	Średni wiek (zakres) [lata]	Liczba kobiet (%)	Średnia wyjściowa wartość należnej FEV ₁ (zakres) [%]	Średnie wyjściowe stężenie jonów chlorkowych w pocie (zakres) [mmol/l]	Średni wyjściowa wartość BMI (zakres) [kg/m ²]
IVA+SoC (N = 83)	26,2 (12-53)	44 (53%)	63,5 (37,3-98,2)	100,4 (74,5-128,0)	21,7 (14,8-38,9)
PBO+SoC (N = 78)	24,7 (12-53)	40 (51%)	63,7 (31,6-97,1)	100,1 (58,0-121,5)	21,9 (15,2-38,6)

Wyjściowe różnice między grupami

Podano, że charakterystyki wyjściowe pacjentów były dobrze zbalansowane między grupami

Przeptyw chorych

217 pacjentów poddano skryningowi, 167 pacjentów poddano randomizacji do grup IVA (N=84) i placebo (N=83); 83 (99%) vs 78 (94%) pacjentów otrzymało przynajmniej jedną dawkę leku. Przedwczesne zakończenie badania przed rozpoczęciem leczenia IVA vs PBO: 6 (7%) vs 10 (12%) pacjentów. Łącznie 77 (93%) pacjentów w grupie IVA i 68 (87%) pacjentów w grupie placebo ukończyło 48-tygodniowy okres leczenia. Odsetek pacjentów stosujących zalecenia lekarskie (*adherence*) wyniósł 91% w grupie iwakafatoru i 89% w grupie placebo. Spośród 145 pacjentów, którzy ukończyli 48-tygodniowe leczenie, tylko 1 pacjent (w grupie placebo) odmówił przystąpienia do otwartej fazy wydłużonej badania (*PERSIST, VX08-770-105*).

Wyniki

Analiza skuteczności, populacja z mutacją bramkującą na przynajmniej jednym allelu, IVA+SoC vs PBO+SoC (N = 83 vs N = 78)

- Średnia bezwzględna zmiana ppFEV1 po 24 tyg., [p.p.]: 10,4 vs -0,2; MD = 10,6 (95% CI: 8,6; 12,6), p < 0,0001
- Średnia bezwzględna zmiana ppFEV1 po 48 tyg., [p.p.]: 10,1 vs -0,4; MD = 10,5 (95% CI: 8,5; 12,5), p < 0,0001
- Średnia zmiana wartości FEV1 po 24 tyg. [l]: 0,4 vs 0,0; MD = 0,4 (95% CI: 0,3; 0,4), p < 0,0001
- Średnia zmiana wartości FEV1 po 48 tyg. [l]: 0,4 vs 0,0; MD = 0,4 (95% CI: 0,3; 0,4), p < 0,0001
- Średnia względna zmiana ppFEV1 po 24 tyg., [%]: 17,6 vs 0,7; MD = 16,9 (95% CI: 13,6; 20,2), p < 0,0001
- Średnia względna zmiana ppFEV1 po 48 tyg., [%]: 17,5 vs 0,8; MD = 16,8 (95% CI: 13,5; 20,1), p < 0,0001
- Średnia bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie po 24 tyg. [mmol/l]: -48,7 vs -0,8; MD = -47,9 (95% CI: -51,3; -44,5), p < 0,0001
- Średnia bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie po 48 tyg. [mmol/l]: -48,7 vs -0,6; MD = -48,1 (95% CI: -51,5; -44,7), p < 0,0001
- Zaostrzenia płucne po 24 tyg., liczba pacjentów: 18 vs 35; RR = 0,38 (95% CI: 0,22; 0,64), p = 0,0003
- Zaostrzenia płucne po 48 tyg., liczba pacjentów: 28 vs 44; RR = 0,43 (95% CI: 0,27; 0,68), p = 0,0003
- Średnia zmiana masy ciała po 24 tyg., [kg]: 3,0 vs 0,2; MD = 2,8 (95% CI: 1,8; 3,7), p < 0,0001
- Średnia zmiana masy ciała po 48 tyg., [kg]: 3,1 vs 0,4; MD = 2,7 (95% CI: 1,3; 4,1), p < 0,0001

Analiza bezpieczeństwa, IVA+SoC vs PBO+SoC (N = 83 vs N = 78)

- AEs: 82 (99%) vs 78 (100%)
- Ciężkie AEs (*serious*): 20 (24%) vs 33 (42%)
- Zaostrzenia płucne: 11 (13%) vs 26 (33%)
- Krwiopłucie: 1 (1%) vs 4 (5%)

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakafator/tezakafator/iwakafator
+ iwakafator)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

STRIVE (NCT00909532; VX08-770-102, publikacja Ramsey 2011)

- Hipoglikemia: 2 (2%) vs 0
- AEs prowadzące do zakończenia leczenia: 1 (1%) vs 4 (5%)
- AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia: 11 (13%) vs 5 (6%)
- Najczęstsze zdarzenia niepożądane ($\geq 10\%$ w jednej z grup):
- Zaostrzenie choroby płuc : 34 (41,0%) vs 50 (64,1%)
- Kaszel : 27 (32,5%) vs 33 (42,3%)
- Ból głowy: 19 (22,9%) vs 13 (16,7%)
- Zakażenie górnych dróg oddechowych: 19 (22,9%) vs 12 (15,4%)
- Ból jamy ustnej i gardła: 17 (20,5%) vs 15 (19,2%)
- Zatkany nos: 17 (20,5%) vs 12 (15,4%)
- Ból brzucha: 13 (15,7%) vs 10 (12,8%)
- Nudności: 13 (15,7%) vs 9 (11,5%)
- Kaszel produktywny: 12 (14,5%) vs 11 (14,1%)
- Wysypka: 12 (14,5%) vs 4 (5,1%)
- Biegunka: 11 (13,3%) vs 10 (12,8%)
- Zawroty głowy: 10 (12,0%) vs 1 (1,3%)
- Zapalenie nosa i gardła: 10 (12,0%) vs 10 (12,8%)
- Gorączka : 10 (12,0%) vs 9 (11,5%)
- Krwioplucie: 9 (10,8%) vs 17 (21,8%)
- Rany : 9 (10,8%) vs 8 (10,3%)
- Wymioty : 9 (10,8%) vs 10 (12,8%)
- Zmniejszony test czynnościowy płuc: 3 (3,6%) vs 11 (14,1%)

Uwagi

- Randomizacja do grup w stosunku 1:1, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji: wiek (<18 vs ≥ 18 lat) i procent wartości należytnej FEV1 ($<70\%$ vs $\geq 70\%$); kody randomizacyjne dostarczone przez sponsora; randomizacja za pomocą systemu IVRS/IWRS
- Zaślepienie: podwójne, utrzymywane względem pacjentów, badaczy, personelu ośrodka, monitora klinicznego
- Badanie prowadzono od czerwca 2009 do stycznia 2011
- Po zakończeniu badania pacjenci mogli wziąć udział w otwartej fazie wydłużonej *PERSIST*, VX08-770-105
- Utrata z obserwacji (*lost to follow-up*): pominięcie 2 kolejnych wizyt kontrolnych, brak możliwości telefonicznego kontaktu z pacjentem po 2 kolejnych pominiętych wizytach kontrolnych, brak odpowiedzi pacjenta po 3 próbach kontaktu telefonicznego
- Nie wszyscy włączeni do badania pacjenci mieli genotyp F/G – dane dotyczące takiej podgrupy, które zostały przedstawione w głównej części raportu, zaczerpnięto z materiałów dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny [REDACTED]

27.9.3.2 Badanie KONNECTION (VX12-770-111)

Tabela 291. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *KONNECTION* (VX12-770-111).

KONNECTION (NCT01614470; VX12-770-111, publikacja <i>De Boeck</i> 2014)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie randomizowane III fazy, wieloośrodkowe, w układzie równoległym z grupą kontrolną w postaci aktywnego leczenia		
Zaślepienie	Tak, podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	12 (USA, Francja, Belgia)	Sponsor	Vertex Pharmaceuticals
Okres obserwacji	łącznie ok. 36 tygodni (w tym 3 tyg. skryningu, 4 tyg. okresu wstępnego [<i>run-in</i>], po 8 tyg. leczenia jedną i drugą interwencją, rozdzielone 4 tyg. okresem wypłukiwania [<i>washout</i>] oraz 16 tyg. fazy wydłużonej i 4 tyg. obserwacji po zakończeniu leczenia)		
Oszacowanie wielkości próby	nie podano informacji na ten temat		
Analiza statystyczna	<p>Analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przepisane go leczenia.</p> <p>Bezwzględna zmianę ppFEV1, stężenia jonów chlorkowych i wyniku domeny oddechowej CFQ-R w 8 tyg. modelowano przy pomocy modelu efektów mieszanych dla wielokrotnych pomiarów (MMRM), ze zmienną zależną w postaci bezwzględnej zmiany wyniku danego punktu końcowego w stosunku do wartości początkowej, czynnikami stałymi w postaci sekwencji leczenia, interwencji, okresu obserwacji i wizyty kontrolnej oraz początkowym wynikiem i wiekiem stanowiącymi kowariaty, a efekt losowy stanowił pacjent zagnieżdżony w sekwencji. Bezwzględna zmiana wartości BMI była analizowana za pomocą liniowego modelu efektów mieszanych (LMM), gdzie sekwencja, okres i leczenie stanowiły czynniki stałe, wizyta kontrolna w trakcie okresu leczenia i interakcja leczenia z wizytą stanowiły czynniki losowe, z uwzględnieniem dopasowania na początkowy wiek i ppFEV1 stanowiącym kowariaty, wizytę traktowano jako zmienną ciągłą.</p> <p>Zaplanowano analizy w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk (wiek, ppFEV1, leczenie kontrolne, płeć, region geograficzny).</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 8 tyg. <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezwzględna zmiana wartości BMI po 8 tyg. • Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie po 8 tyg. • Bezwzględna zmiana wyniku domeny kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe po 8 tyg. • Bezpieczeństwo 		

KONNECTION (NCT01614470; VX12-770-111, publikacja De Boeck 2014)

Interwencja i komparatory

Część 1. 8-tygodniowe, podwójnie zaślepienie badanie RCT, w układzie grup naprzemiennych (*crossover*), uwzględniające 4-8-tygodniowy okres wyfukiwania (*washout*). Chorzy w wyniku randomizacji przydzielani do dwóch sekwencji podawania leków:

sekwencja 1: iwakaftor → placebo, rozdzielone 4-tygodniowym okresem wyfukiwania leków (*washout*)

sekwencja 2: placebo → iwakaftor, rozdzielone 4-tygodniowym okresem wyfukiwania leków (*washout*)

- **Iwakaftor (IVA)** w dawce 150 mg co 12 godzin (q12h) przez 8 tygodni.
- **Placebo (PBO)** q12h przez 8 tygodni.

Część 2. Otwarta, 24-tygodniowa faza wydłużona oceniająca długoterminowe utrzymywanie się obserwowanych efektów leczenia: IVA 150 mg q12h przez 16 tyg. pacjenci przydzieleni do sekwencji 1 w części 1 (IVA→PBO) mieli maksymalnie 16 tygodni ciągłego stosowania IVA, natomiast pacjenci przydzieleni do sekwencja 2 mieli maksymalnie 24 tygodnie ciągłego stosowania IVA.

Populacja

Kryteria włączenia (dane z suplementu i bazy clinicaltrials.gov)	Kryteria wykluczenia (dane z suplementu i bazy clinicaltrials.gov)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek 6 lat lub więcej ▪ Potwierdzona diagnoza mukowiscydozy ▪ Przynajmniej jeden allel <i>CFTR</i> z mutacją <i>G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D</i> ▪ $ppFEV_1 \geq 40\%$ wg standardów Hankinsona dla mężczyzn ≥ 18 lat i kobiet ≥ 16 lat lub wg standardów Wanga dla mężczyzn w wieku $\geq 6-17$ lat i kobiet w wieku 6-15 lat; w czasie skryningu nie wprowadzono górnej granicy dla wartości $ppFEV_1$ ▪ Masa ciała ≥ 15 kg w trakcie skryningu ▪ Kobiety w wieku rozrodczym musiały mieć ujemny wynik testu ciążowego w czasie skryningu ▪ Osoby w wieku rozrodczym musiały stosować powszechnie uznane metody antykoncepcji 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Obecność mutacji <i>G551D-CFTR</i> ▪ Stosowanie wziewnego leczenia hipertonicznym roztworem soli ▪ 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 ▪ Przeszczep narządów lub przeszczep hematologiczny ▪ Nadużywanie alkoholu, leków lub używanie narkotyków w ciągu roku poprzedzającego badanie ▪ Ostre zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenia objawów płucnych lub zmiany w terapii schorzeń płuc i zatok (włączając antybiotyki) w ciągu 4tygodni przed pierwszą dawką terapii analizowanych w badaniu ▪ Udział w innym badaniu klinicznym z udziałem leku w fazie badań w ciągu poprzednich 30 dni ▪ Jednoczesne stosowanie jakichkolwiek inhibitorów lub induktorów cytochromu (CYP) P450 3A ▪ Zaćma lub zmętnienie soczewki podczas skryningu

Charakterystyka populacji	Średni wiek (zakres) [lata]	Liczba kobiet (%)	Średnia wyjściowa wartość należnej FEV_1 (zakres) [%]	Średnie wyjściowe stężenie jonów chlorkowych w płynie (zakres) [mmol/l]	Obecność mutacji <i>F508del</i> , n (%)
IVA→PBO (N = 20)	23,8 (6-57)	7 (35,0%)	77,7 (43,0-118,7)	94,6 (12,0-118,0)	10 (50,0%)
PBO→IVA (N = 19)	21,7 (6-47)	10 (52,6%)	79,1 (42,9-104,1)	100,7 (75,5-121,5)	14 (73,7%)
Wyjściowe różnice między grupami	Podano, że charakterystyki wyjściowe pacjentów były dobrze zbalansowane między grupami				

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację *F508del* genu *CFTR*

KONNECTION (NCT01614470; VX12-770-111, publikacja De Boeck 2014)**Przebieg chorych**

Skryning: 42 pacjentów, 3 pacjentów nie spełniło kryteriów (1 miał zmętnienie soczewki, a 2 ostrą infekcję dróg oddechowych, zaostrzenie płucne, zmianę terapii w czasie 4 tygodni przed pierwszą dawką leku). Randomizacji poddano 39 pacjentów, 20 włączono do sekwencji 1 (IVA→PBO), a 19 do sekwencji 2 (PBO→IVA). Po 18 pacjentów ukończyło pełne sekwencje i wszyscy zostali włączeni do 2 części badania, którą ukończyli w całości.

Wyniki**Analiza skuteczności, populacja z mutacją bramkującą na przynajmniej jednym allelu, IVA vs PBO (N = 37 vs N = 38)**

- Średnia bezwzględna zmiana ppFEV1 po 8 tyg., [p.p.]: 7,5 vs -3,2, MD = 10,7 (95% CI: 7,3; 14,1), p < 0,0001
- Średnia bezwzględna zmiana BMI po 8 tyg., [kg/m²]: 0,7 vs 0,02, MD = 0,7 (95% CI: 0,34; 0,99), p < 0,0001
- Średnia bezwzględna zmiana z-score BMI dla wieku po 8 tyg., [pkt.]: 0,24 vs -0,04, MD = 0,28 (95% CI: 0,12; 0,45), p = 0,0010
- Średnia bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie po 8 tygodniach [mmol/l]: -52,3 vs -3,1, MD = -49,2 (95% CI: -57,0; -41,4), p < 0,0001
- Średnia bezwzględna zmiana wyniku domeny kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe po 8 tyg., [pkt]: 8,9 vs -0,7, MD = 9,6 (95% CI: 4,5; 14,7), p = 0,0004

Analiza bezpieczeństwa, IVA vs PBO (N = 37 vs N = 38)

- AEs: 28 (73,7%) vs 31 (83,8%)
- Ciężkie AEs (*serious*): 4 (10,5%) vs 7 (18,9%)
- AEs prowadzące do zakończenia leczenia: 0 vs 0
- AEs prowadzące do zgonu: 0 vs 0

Najczęstsze zdarzenia niepożądane (≥15% pacjentów w jednej z grup):

- Infekcyjne zaostrzenie mukowiscydozy w płucach: 9 (23,7%) vs 11 (29,7%)
- Kaszel: 6 (15,8%) vs 7 (18,9%)
- Ból głowy: 3 (7,9%) vs 5 (13,5%)

Uwagi

- Badanie składało się z 2 części: część 1. 8-tygodniowe, podwójnie zaślepienie badanie RCT, w układzie grup naprzemiennych (*crossover*), uwzględniające 4-8-tygodniowy okres wypłukiwania (*washout*); część 2. Otwarta, 24-tygodniowa faza wydłużona oceniająca długoterminowe utrzymywanie się obserwowanych efektów leczenia (IVA 16 tyg.) – w niniejszym raporcie wykorzystano dane tylko z części 1
- Randomizacja do grup w stosunku 1:1 (część 1), do dwóch sekwencji leczenia (IVA→PBO; PBO→IVA)
- Zaślepienie: podwójne; placebo podawane w taki sam sposób jak IVA
- Nie wszyscy włączeni do badania pacjenci mieli genotyp F/G – dane dotyczące takiej podgrupy, które zostały przedstawione w głównej części raportu, zaczerpnięto z materiałów dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny [REDACTED]

27.9.3.3 Badanie KONDUCT (VX11-770-110)

Tabela 292. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *KONDUCT (VX11-770-110)*.

KONDUCT (NCT01614457; VX11-770-110, publikacja Moss 2015)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie randomizowane III fazy, wieloośrodkowe, w układzie równoległym z kontrolą placebo		
Zaślepienie	Tak, podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOT-MiT	IIA
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (USA)	Sponsor	Vertex Pharmaceuticals
Okres obserwacji	24 tygodnie		
Oszacowanie wielkości próby	Wielkość próby zaplanowano na minimum 40 pacjentów a maksimum 80 pacjentów, Oszacowana wielkość próby 60 pacjentów zapewniłaby 80% moc statystyczną, przy poziomie istotności 5%, do wykrycia różnic między grupami rzędu 6,0 p.p. w bezwzględnej zmianie wartości ppFEV1.		
Analiza statystyczna	<p>Analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przepisanego leczenia. Zaplanowano również analizy w podgrupach wiekowych i podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej wartości ppFEV1, które stanowiły czynniki stratyfikacji podczas randomizacji.</p> <p>Bezwzględną zmianę wyniku ppFEV1 w 24 tyg. modelowano przy pomocy modelu efektów mieszanych dla wielokrotnych pomiarów (MMRM, z ang. <i>Mixed-Effects Model for Repeated Measures</i>), z uwzględnieniem dopasowania na początkowe wartości zmiennych ciągłych, wieku i ppFEV1. Podobny model zastosowano także do analizy stężenia jonów chlorkowych w pocie i oceny domeny oddechowej CFQ-R. Zmiany masy ciała oceniano liniowym modelem efektów mieszanych (LME, z ang. <i>linear mixed effect</i>). Czas do pierwszego zaostrzenia płucnego analizowano modelem regresji Coxa, z uwzględnieniem dopasowania na początkowe wartości wieku i ppFEV1.</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 24 tyg. <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Średnia względna zmiana ppFEV1 po 24 tyg. ▪ Średnia bezwzględna zmiana wartości BMI po 24 tyg. ▪ Średnia bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie po 24 tyg. ▪ Średnia bezwzględna zmiana wyniku domeny kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe po 24 tyg., ▪ Zaostrzenia płucne po 24 tyg. ▪ Czas do pierwszego zaostrzenia ▪ Bezpieczeństwo 		
Interwencja i komparatory			
Okres leczenia 24 tygodnie:			
Iwakaftor (IVA+SoC) – w dawce 150 mg (Kalydeco; Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Boston MA, USA) co 12 h przez 24 tygodnie			
Placebo (PBO+SoC) – podawane jak IVA przez 24 tygodnie			

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

KONDUCT (NCT01614457; VX11-770-110, publikacja Moss 2015)

Populacja						
Kryteria włączenia (dane z suplementu i bazy clinicaltrials.gov)	<ul style="list-style-type: none"> Wiek 6 lat lub więcej Potwierdzona diagnoza mukowiscydozy z towarzyszącą przewlekłą chorobą zatokowo-płucną Przynajmniej jeden allel <i>CFTR</i> z mutacją bramkującą <i>Arg117His</i> (R117H <i>CFTR</i>) ppFEV₁ ≥40% do ≤105% u pacjentów w wieku 6-11 lat podczas skryningu i ≥40% do ≤90% u pacjentów w wieku ≥12 lat odpowiadającej dla wieku, płci i wzrostu, wg standardów Hankinsona dla mężczyzn ≥18 lat i kobiet ≥16 lat lub wg standardów Wanga dla mężczyzn w wieku ≥6-17 lat i kobiet w wieku 6-15 lat Masa ciała ≥15 kg w czasie skryningu Kobiety w wieku rozrodczym musiały mieć ujemny wynik testu ciążyowego w czasie skryningu Osoby w wieku rozrodczym musiały stosować powszechnie uznane metody antykoncepcji 					
Kryteria wykluczenia (dane z suplementu i bazy clinicaltrials.gov)	<ul style="list-style-type: none"> Obecność mutacji <i>G551D</i>, <i>G178R</i>, <i>G551S</i>, <i>S549N</i>, <i>S549R</i>, <i>G970R</i>, <i>G1244E</i>, <i>S1251N</i>, <i>S1255P</i>, <i>G1349D</i> 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 Ostre zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenia objawów płucnych lub zmiany w terapii schorzeń płuc i zatok (włączając antybiotyki) w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką terapii analizowanych w badaniu Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, zdefiniowane jako 3 lub więcej parametrów ≥3 × GGN: AST, ALT, GGT, ALP, całkowita bilirubina Przeszczep narządów lub przeszczep hematologiczny Nadużywanie alkoholu, leków lub używanie narkotyków w ciągu roku poprzedzającego badanie Kolonizacja patogenami związanymi z szybkim pogorszeniem czynności płuc (np. <i>Burkholderia cenocepacia</i>, <i>B. dolosa</i>, <i>Mycobacterium abscessus</i>) Jakakolwiek choroba nie związana z mukowiscydozą w czasie 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia (choroba zdef. jest jako ostry stan, ciężki lub nieciężki, np. zapalenie żołądka i jelit) Udział w innym badaniu klinicznym z udziałem leku w fazie badań w ciągu 30 dni przed skryningiem Jednoczesne stosowanie jakichkolwiek inhibitorów lub induktorów cytochromu (CYP) P450 3A 					
Charakterystyka populacji	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba kobiet (%)	Średnia wyjściowa wartość należącej FEV ₁ (SD) [%]	Średnie wyjściowe stężenie jonów chlorkowych w pocie (SD) [mmol/l]	Średni wyjściowa wartość BMI (SD) [kg/m ²]	
IVA+SoC (N = 34)	29,2 (16,6)	19 (56%)	75,7 (19,3)	67,3 (23,5) dla N=32	24,5 (6,3)	
PBO+SoC (N = 35)	32,7 (17,4)	20 (57%)	70,2 (18,9)	73,4 (19,7) dla N=35	23,1 (6,0)	
Wyjściowe różnice między grupami	Podano, że charakterystyki wyjściowe pacjentów były dobrze zbalansowane między grupami					
Przepływ chorych	69 pacjentów poddano randomizacji do grup IVA (N=34) i placebo (N=35); wszyscy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Pełny przydzielony okres dawkowania (<i>dosing</i>) ukończyło odpowiednio 32 vs 35 pacjentów (IVA vs PBO), a 24-tygodniowy okres leczenia (<i>treatment</i>) odpowiednio 28 vs 31. Fazę wydłużoną KONTINUE rozpoczęło odpowiednio 30 vs 35 pacjentów, a wizytę kontrolną po 12 tygodniach ukończyło odpowiednio 27 vs 34 pacjentów.					

Wyniki

Analiza skuteczności, populacja z mutacją bramkującą na przynajmniej jednym allelu, IVA+SoC vs PBO+SoC (N = 34 vs N = 35)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*

KONDUCT (NCT01614457; VX11-770-110, publikacja Moss 2015)

- Średnia bezwzględna zmiana ppFEV1 po 24 tyg., populacja ogólna [p.p.]: 2,6 (SE: 1,2) vs 0,5 (SE: 1,1), MD = 2,1 (95% CI: -1,13; 5,35), p = 0,20
- Średnia bezwzględna zmiana ppFEV1 po 24 tyg., podgrupa 6-11 lat [p.p.]: -2,8 (SE: 1,8) vs 3,5 (SE: 1,9), MD = -6,3 (95% CI: -11,96; -0,71), p = 0,03
- Średnia bezwzględna zmiana ppFEV1 po 24 tyg., podgrupa ≥18 lat [p.p.]: 4,5 (SE: 1,4) vs -0,5 (SE: 1,3), MD = 5,0 (95% CI: 1,15; 8,78), p = 0,01
- Średnia względna zmiana ppFEV1 po 24 tyg., populacja ogólna [%]: 4,8 (SE: 1,9) vs -0,2 (SE: 1,8), MD = 5,0 (95% CI: -0,24; 10,31), p = 0,06
- Średnia względna zmiana ppFEV1 po 24 tyg., podgrupa 6-11 lat [%]: -3,0 (SE: 2,0) vs 3,8 (SE: 2,2), MD = -6,8 (95% CI: -13,20; -0,34), p = 0,04
- Średnia względna zmiana ppFEV1 po 24 tyg., podgrupa ≥18 lat [%]: 7,7 (SE: 2,4) vs -1,5 (SE: 2,3), MD = 9,1 (95% CI: 2,46; 15,80), p = 0,008
- Średnia bezwzględna zmiana wartości BMI po 24 tyg., populacja ogólna [kg/m²]: 0,49 (SE: 0,67) vs 0,23 (SE: 0,65), MD = 0,26 (95% CI: -1,57; 2,10), p = 0,78
- Średnia bezwzględna zmiana wartości BMI po 24 tyg., podgrupa 6-11 lat [kg/m²]: 0,33 (SE: 0,76) vs 0,51 (SE: 0,80), MD = -0,18 (95% CI: -2,38; 2,01), p = 0,87
- Średnia bezwzględna zmiana wartości BMI po 24 tyg., podgrupa ≥18 lat [kg/m²]: 0,53 (SE: 0,80) vs 0,22 (SE: 0,78), MD = 0,31 (95% CI: -1,90; 2,51), p = 0,78
- Średnia bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie po 24 tyg., populacja ogólna [kg/m²]: -26,3 (SE: 1,5) vs -2,3 (SE: 1,4), MD = -24,0 (95% CI: -28,01; -19,93), p < 0,0001
- Średnia bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie po 24 tyg., podgrupa 6-11 lat [kg/m²]: -26,6 (SE: 3,0) vs 1,0 (SE: 3,0), MD = -27,6 (95% CI: -37,16; -18,10), p < 0,0001
- Średnia bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie po 24 tyg., podgrupa ≥18 lat [kg/m²]: -25,9 (SE: 1,6) vs -4,0 (SE: 1,5), MD = -21,9 (95% CI: -26,46; -17,28), p < 0,0001
- Średnia bezwzględna zmiana wyniku domeny kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe po 24 tyg., populacja ogólna [pkt]: 7,6 (SE: 2,2) vs -0,8 (SE: 2,2), MD = 8,4 (95% CI: 2,17; 14,61), p = 0,009
- Średnia bezwzględna zmiana wyniku domeny kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe po 24 tyg., podgrupa 6-11 lat [pkt]: -7,7 (SE: 3,0) vs -1,6 (SE: 3,1), MD = -6,1 (95% CI: -15,68; 3,41), p = 0,19
- Średnia bezwzględna zmiana wyniku domeny kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe po 24 tyg., podgrupa ≥18 lat [pkt]: 12,2 (SE: 2,7) vs -0,5 (SE: 2,6), MD = 12,6 (95% CI: 5,02; 20,25), p = 0,002

Analiza bezpieczeństwa, IVA+SoC vs PBO+SoC (N = 34 vs N = 35)

- Całkowita liczba dni spędzonych w badaniu: 5182 vs 5485
- Zaostrzenia płucne, liczba chorych ze zdarzeniem: 11 vs 13, liczba zdarzeń (częstość): 13 (0-249) vs 17 (0-295)
- Konieczność przyjęcia do szpitala, liczba pacjentów: 2 vs 6, liczba zdarzeń: 2 vs 7
- Konieczność podania antybiotyków dożylnie, liczba pacjentów ze zdarzeniem: 2 vs 6, liczba zdarzeń: 2 vs 8
- Liczba AEs była podobna w grupach IVA i PBO

	Ogółem		6-11 lat		≥18 lat	
	PBO, N=35	IVA, N=34	PBO, N=8	IVA, N=9	PBO, N=26	IVA, N=24
AEs	35 (100%)	32 (94%)	8 (100%)	9 (100%)	26 (100%)	23 (96%)
SAEs	6 (17%)	4 (12%)	0	2 (22%)	6 (23%)	2 (8%)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	0	0	0	0	0	0
AEs odnotowane u >15% pacjentów						
Zaostrzenia płucne	14 (40%)	13 (38%)	1 (13%)	2 (22%)	13 (50%)	11 (46%)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

KONDUCT (NCT01614457; VX11-770-110, publikacja Moss 2015)

Kaszel	9 (26%)	10 (29%)	1 (13%)	1 (11%)	7 (27%)	9 (38%)
Ból głowy	5 (14%)	6 (18%)	1 (13%)	2 (22%)	3 (12%)	4 (17%)
Zwiększona ilość plwociny	4 (11%)	5 (15%)	0	0	4 (15%)	5 (21%)
Zatkany nos	2 (6%)	5 (15%)	1 (13%)	0	1 (4%)	5 (21%)
Ból jamy ustnej i gardła	2 (6%)	5 (15%)	2 (25%)	1 (11%)	0	4 (17%)
Biegunka	4 (11%)	5 (15%)	1 (13%)	1 (11%)	3 (12%)	4 (17%)
Ból brzucha	0	4 (12%)	0	2 (22%)	0	2 (8%)
Świszczący oddech	1 (3%)	4 (12%)	0	0	1 (4%)	4 (17%)
Nosiciel choroby bakteryjnej (kolonizacja patogenem płuc)	1 (3%)	3 (9%)	0	2 (22%)	1 (4%)	1 (4%)

Uwagi

- Randomizacja do grup w stosunku 1:1, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji: wiek (6-11, 12-17, ≥18 lat) i procent wartości należnej FEV1 (<70%, ≥70% do ≤90%, >90%); zaślepione kody randomizacyjne wykonane przez biostatystyka
- Zaślepienie: podwójne, utrzymywane względem pacjentów, badaczy; faza wydłużona nie podlegała zaślepieniu
- Badanie prowadzono od 3 lipca 2012 do 25 października 2013
- Po ukończeniu 24 tygodni leczenia, pacjenci podlegali 3-4-tygodniowemu okresowi wyplukiwania iwakaftoru (*washout*), po którym mogli wziąć udział w fazie wydłużonej *KONTINUE (VX11-770-112)* i otrzymać dodatkowo iwakaftor bez zaślepienia do 104 tygodni
- Nie wszyscy włączeni do badania pacjenci mieli genotyp F/G – dane dotyczące takiej podgrupy, które zostały przedstawione w głównej części raportu, zaczerpnięto z materiałów dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny [REDACTED]

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

27.9.4 Badania bez randomizacji

27.9.4.1 Badanie AURORA 6-11 (VX-18-445-106)

Tabela 293. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania AURORA 6-11 (VX-18-445-106).

AURORA 6-11 (NCT03691779; VX-18-445-106; publikacja Zemanick 2021, doniesienie Ratjen 2021)			
Metodyka			
Rodzaj badania	eksperymentalne badanie jednoramienne 3 fazy, dwuetapowe (część I – ocena farmakokinetyki, część II – ocena skuteczności i bezpieczeństwa)		
Zaślepienie	brak		
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMIT	IID
Liczba ośrodków	Część I: 6 (USA), Część II: 21 (5 krajów)	Sponsor	Vertex Pharmaceuticals Incorporated
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Część I: 12 tygodni ▪ Część II: 24 tygodnie 		
Oszacowanie wielkości próby	<p>Dla pierwszej części badania oszacowano, że uwzględnienie 12 pacjentów zapewni moc statystyczną 80%, by zapewnić 95% przedział ufności od 60% do 140% średniej geometrycznej klirensu ELX.</p> <p>Dla drugiej części badania oszacowano, że uwzględnienie 56 pacjentów zapewni $\geq 90\%$ prawdopodobieństwo zaobserwowania zdarzenia niepożądanego u ≥ 1 pacjenta, jeśli rzeczywista częstość AEs wynosi 5%, lub $> 95\%$ jeśli rzeczywista częstość zdarzeń wynosi 10%.</p>		
Analiza statystyczna	<p>Wyniki pierwszej części badania podsumowano w sposób opisowy.</p> <p>W drugiej części badania ocenę bezpieczeństwa wykonano w populacji chorych otrzymujących ≥ 1 dawkę leku i podsumowano opisowo, prezentując liczbę i odsetek chorych ze zdarzeniem. Analizę skuteczności klinicznej prowadzono w populacji pacjentów włączonych do badania, mających wymaganą mutację genu <i>CFTR</i> oraz otrzymujących przynajmniej 1 dawkę przepisanej leku. Zmiany od wartości wyjściowej ocenianych parametrów prowadzono w modelu efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów (MMRM, z ang. <i>mixed model repeated measures</i>), z wizytą jako efektem stałym (<i>fixed</i>), oraz wyjściową wartością ocenianego parametru i genotypem (F/MF vs F/F) jako współzmiennymi.</p>		
Punkty końcowe	<p>Główne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Część I: farmakokinetyka ▪ Część II: bezpieczeństwo 		
	<p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Część I: bezpieczeństwo ▪ Część II, zmiany od wartości wyjściowej po 24 tygodniach leczenia w: <ul style="list-style-type: none"> • ppFEV1, • stężeniu chlorków w pocie • wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R (CFQ-R RD) • zmiany masy ciała, wzrostu oraz wskaźnika BMI, a także zmiany różnic tych charakterystyk względem należnych wartości dla danego wieku („z-scores”). • liczbie zaostrzeń płucnych oraz hospitalizacji związanych z mukowiscydozą • wskaźniku oczyszczania płuc (LCI, z ang. <i>lung clearance index</i>) 		

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*

AURORA 6-11 (NCT03691779; VX-18-445-106; publikacja Zemanick 2021, doniesienie Ratjen 2021)

Interwencja i komparatory

- Część I oraz pacjenci z masą ciała < 30 kg w części II: eleksakaftor 100 mg raz dziennie, tezakaftor 50 mg raz dziennie, iwakaftor 75 mg co 12 godzin;
- Pacjenci z masą ciała ≥30 kg w części II: eleksakaftor 200 mg raz dziennie, tezakaftor 100 mg raz dziennie, iwakaftor 150 mg co 12 godzin;
- Leczenie prowadzono przez 24 tygodnie
- Pacjenci z masą ciała 30 kg lub wyższą otrzymywali pełną dawkę zarejestrowaną dla osoby dorosłej

Populacja

- Kryteria włączenia**
- pisemna zgoda pacjenta (lub legalnego opiekuna) na udział w badaniu
 - wiek 6-11 lat
 - masa ciała ≥15 kg
 - diagnoza mukowiscydozy
 - genotyp F/F lub F/MF
 - ppFEV1 ≥40% wartości należnej dla wieku, płci oraz wzrostu
 - choroba stabilna w opinii lekarzy
 - gotowość do pozostania na ustalonym dawkowaniu stosowanych leków w ramach standardowego leczenia (innych niż CFTR) w trakcie badania
 - możliwość połknięcia tabletki
 - ujemny wynik testu ciążowego w momencie skryningu (z osocza krwi)
 - stosowanie antykoncepcji w przypadku pacjentów aktywnych seksualnie
 - gotowość do przestrzegania wymogów protokołu (deklaracja pacjenta i legalnego opiekuna)

Kryteria wykluczenia

- choroby w wywiadzie lub stany pacjenta, które w opinii lekarza mogłyby zaburzać wyniki badania lub stwarzać zagrożenie dla pacjenta, między innymi:
 - klinicznie istotna marskość wątroby z lub bez nadciśnienia żyły wrotnej
 - przeszczep narządów lub komórek hematologicznych
 - nadużywanie alkoholu lub używanie narkotyków w ciągu ostatniego roku (w opinii lekarzy), w tym stosowanie kanabinoidów, kokainy, opiatów
 - nowotwory, z wyjątkiem raka kolczystokomórkowego skóry, raka podstawnomórkowego skóry oraz raka szyjki macicy in-situ w stadium 0, o ile nie obserwowano nawrotu tych nowotworów w ciągu ostatnich 5 lat
- jakiegokolwiek nieprawidłowości w wyniku badań laboratoryjnych podczas skryningu, które w opinii lekarzy mogły stwarzać zagrożenie dla bezpiecznego udziału pacjenta w badaniu
- określone, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych w momencie skryningu:
 - stężenie hemoglobiny < 10 g/dl
 - całkowita bilirubina ≥2 × GGN
 - ALT, AST, GGT lub ALP ≥3 × GGN
- nieprawidłowa czynność nerek, zdefiniowana przez wskaźnik przesączania kłębuszkowego ≤45 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała (wyznaczony metodą Counahana-Barratta)
- ostre zakażenie górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostżenia płucne, lub zmiany w standardowo stosowanej terapii (w tym antybiotykoterapii) w leczeniu objawów płucnych w ciągu 28 dni przed 1 dawką leku w ramach badania
- zakażenie płucne patogenem związanym z szybkim postępem utraty czynności płuc (m.in. *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa*, *Mycobacterium abscessus*)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

AURORA 6-11 (NCT03691779; VX-18-445-106; publikacja Zemanick 2021, doniesienie Ratjen 2021)

- ostre schorzenia nie związane z mukowiscydozą (np. niezżyt żołądka i jelit) w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką leku w ramach badania
- obecny lub wcześniejszy udział w badaniu klinicznym eksperymentalnego leczenia (również badań oceniających ELX w monoterapii lub skojarzeniu z innymi lekami) w ciągu 28 dni przed skryningiem:
- wymagano okresu wymywania wcześniejszego leczenia przed skryningiem, wynoszącego przynajmniej 5 okresów półtrwania stosowanego leczenia lub 28 dni (którekolwiek dłuższe)
- okres wymywania mógl zostać wydłużony według lokalnych wytycznych danego ośrodka
- uczestnictwo w trwającym badaniu nieinterwencyjnym (w tym obserwacyjnym) było dozwolone
- stosowanie dodatkowego leczenia zabronionego w protokole badania (np. umiarkowanych lub silnych leków indukujących CYP3A, umiarkowanych i silnych inhibitorów CYP3A [z wyjątkiem cyprofloksacyny] oraz eksperymentalnych lub zatwierdzonych modulatorów CFTR [z wyjątkiem ocenianych w badaniu], w czasie określonym protokołem, przed pierwszą dawką leku w ramach badania)
- pacjenci lub bliscy krewni pacjenta biorący udział w organizacji badania (personel medyczny lub inny bezpośrednio związany z organizacją badania w danym ośrodku)

Charakterystyka populacji	Płeć żeńska, n/N (%)	Wiek w momencie diagnozy, średnia (SD)	Masa ciała, średnia (SD) [kg]	Wzrost, średnia (SD) [cm]	ppFEV1, średnia (SD) [%]
Ogółem N = 66	39/66 (59,1%)	9,3 (1,9)	30 (7,7)	134,1 (12,3)	88,8 (17,7), N = 62
F/MF N = 37	22/37 (59,5%)	9,7 (1,8)	31,4 (7,9)	136,9 (12)	89,8 (17,5), N = 37
F/F N = 29	17/29 (58,6%)	8,8 (1,9)	28,2 (7,3)	130,4 (11,9)	87,3 (18,3), N = 25
Pacjenci w I części badania N = 16 (F/F: 7 [43,8%], F/MF 9 [56%])	11/16 (68,8%)	9,0 (2,0)	29,3 (6,7)	133,0 (9,9)	85,1 (16,1)

- Przeptyw chorych**
- W pierwszej części badania uwzględniono 16 chorych – wszyscy otrzymali przynajmniej jedną dawkę ocenianej terapii i ukończyli 2 tygodnie leczenia.
 - w drugiej części badania skryningowi poddano 69 pacjentów i w wyniku wstępnej oceny wykluczono 3 (4,3%) pacjentów. Pozostałych 66 włączono do badania i otrzymali oceniane leczenie. Wśród tych pacjentów, ogółem przedwcześnie badanie zakończyły 2 (2,9%) osoby: 1 (1,4%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz 1 (1,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu.

Wyniki

Analiza skuteczności klinicznej

Punkt końcowy	Średnia wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD)
Populacja ogółem (N = 66)		
ppFEV1 [p.p.]	88,8 (17,7)	10,2 (7,9; 12,6), p <0,001

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

AURORA 6-11 (NCT03691779; VX-18-445-106; publikacja Zemanick 2021, doniesienie Ratjen 2021)

CFQ-R RD [punkty]	80,3 (15,2)	7,0 (4,7; 9,2), p < 0,001
LCl _{2,5} [jednostki]	9,77 (2,68)	-1,71 (-2,11;-1,30), p < 0,001
Zawartość chlorków w pocie [mmol/l]	102,2 (9,1)	-60,9 (-63,7;-58,2), p < 0,001
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	16,39 (1,69)	1,02 (0,76; 1,28), p < 0,001 SE: 0,13; N = 33
Różnica BMI względem należącego dla wieku (z-score), średnia (SD)	-0,16 (0,74)	0,37 (0,26; 0,48), p < 0,001 SE: 0,05; N = 33
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	30,0 (7,7)	3,0 (2,5; 3,5), p < 0,001 SE: 0,2; N = 33
Różnica masy ciała względem należącej dla wieku (z-score), średnia (SD)	-0,22 (0,76)	0,25 (0,16; 0,33), p < 0,001 SE: 0,04; N = 33
Wzrost, średnia (SD) [cm]	134,1 (12,3)	2,3 (1,9; 2,7), p < 0,001 SE: 0,2; N = 33
Różnica wzrostu względem należącego dla wieku (z-score), średnia (SD)	-0,11 (0,98)	-0,05 (-0,12; 0,01), p = 0,11 SE: 0,03; N = 33

Zaostrzenia płucne zdefiniowane w protokole

Liczba zdarzeń: 4
Pacjenci ze zdarzeniem: 4 (6,1%)
Roczna częstość zaostrzeń: 0,12

Populacja F/MF (N = 37)		
ppFEV1 [p.p.]	89,8 (17,5)	9,1 (6,3; 11,9), p < 0,001
CFQ-R RD [punkty]	79,1 (17,3)	6,9 (3,2; 10,6), p < 0,001
LCl _{2,5} [jednostki]	9,34 (1,82)	-1,72 (-2,11;-1,33), p < 0,001
Zawartość chlorków w pocie [mmol/l]	104,4 (7,2)	-55,1 (-59,0;-51,2), p < 0,001
Populacja ogółem F/F (N = 29)		
ppFEV1 [p.p.]	87,3 (18,3)	11,2 (7,2; 15,2), p < 0,001
CFQ-R RD [punkty]	81,8 (12,0)	7,0 (3,9; 10,1), p < 0,001
LCl _{2,5} [jednostki]	10,26 (3,36)	-1,64 (-2,34;-0,94), p < 0,001
Zawartość chlorków w pocie [mmol/l]	99,3 (10,8)	-70,4 (-75,6;-65,3), p < 0,001

Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane

Zdarzenie niepożądane	ELX/TEZ/IVA, n (%) N = 66
AEs ogółem	65 (98,5%)
AEs nie związane z leczeniem	16 (24,2%)

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakافتور/tezakافتور/iwakافتور
+ iwakافتور)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

AURORA 6-11 (NCT03691779; VX-18-445-106; publikacja Zemanick 2021, doniesienie Ratjen 2021)

AEs o niskim prawdopodobieństwie związku z leczeniem	16 (24,2%)
AEs o prawdopodobnie związane z leczeniem	29 (43,9%)
AEs związane z leczeniem	4 (6,1%)
AEs łagodne	36 (54,5%)
AEs umiarkowane	28 (42,4%)
AEs o ciężkim nasileniu	1 (1,5%)
SAEs	1 (1,5%)
AEs prowadzące do zgonu	0 (0,0%)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	1 (1,5%)
AEs prowadzące do czasowego przerwania leczenia	1 (1,5%)
Kaszel	28 (42,4%)
Ból głowy	16 (24,2%)
Gorączka	14 (21,2%)
Ból gardła	12 (18,2%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	11 (16,7%)
Nieżyt nosa	10 (15,2%)
Wysypka	8 (12,1%)
Ból brzucha	8 (12,1%)
Wydzielina z nosa (<i>rinorrhoea</i>)	8 (12,1%)
Wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych	8 (12,1%)
Wzrost aktywności ALT	7 (10,6%)
Biegunka	7 (10,6%)
Grypa	7 (10,6%)
Wymioty	7 (10,6%)

Analiza bezpieczeństwa – parametry laboratoryjne

Oceniany parametr laboratoryjny	ELX/TEZ/IVA, N = 66
AST lub ALT, n (%)	
AST lub ALT >3 × GGN	7 (10,6%)
AST lub ALT >5 × GGN	1 (1,5%)
AST lub ALT >8 × GGN	0 (0,0%)
AST lub ALT >3 × GGN oraz całkowita bilirubina >2 × GGN	0 (0,0%)
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania związane ze wzrostem aktywności AST lub ALT	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci ze zdarzeniem: 7 (10,6%)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

AURORA 6-11 (NCT03691779; VX-18-445-106; publikacja Zemanick 2021, doniesienie Ratjen 2021)

- Czas do wystąpienia zdarzeń, średnia (SD) [dni]: 52,1 (62,2)
- Czas trwania zdarzeń, średnia (SD) [dni]: 15,3 (9,0)

Całkowita bilirubina, n (%)	
Całkowita bilirubina >GGN do $\leq 1,5 \times$ GGN	7 (10,6%)
Całkowita bilirubina $>1,5 \times$ GGN do $\leq 2 \times$ GGN	4 (6,1%)
Całkowita bilirubina $>2 \times$ GGN	0 (0,0%)
Bilirubina związana (bezpośrednia) , n (%)	
Bilirubina związana (bezpośrednia) >GGN do $\leq 1,5 \times$ GGN	10 (15,2%)
Bilirubina związana (bezpośrednia) $>1,5 \times$ GGN	0 (0,0%)
Bilirubina wolna (pośrednia) (N = 65) , n (%)	
Bilirubina wolna (pośrednia) >GGN do $\leq 1,5 \times$ GGN	8 (12,3%)
Bilirubina wolna (pośrednia) $>1,5 \times$ GGN do $\leq 2 \times$ GGN	1 (1,5%)
Bilirubina wolna (pośrednia) $>2 \times$ GGN do $\leq 3 \times$ GGN	3 (4,6%)
Bilirubina wolna (pośrednia) $>3 \times$ GGN	0 (0,0%)
Aktywność kinazy kreatynowej, n (%)	
Aktywność kinazy kreatynowej >GGN do $\leq 2,5 \times$ GGN	21 (31,8%)
Aktywność kinazy kreatynowej $>2,5 \times$ GGN do $\leq 5 \times$ GGN	4 (6,1%)
Całkowita bilirubina $>5 \times$ GGN	0 (0,0%)
Skurczowe ciśnienie krwi, średnia	
Średnia wartość wyjściowa [mmHg]	105,0
Zmiana w 15 dniu (n = 65)	-0,1
Zmiana w 4 tygodniu (n = 65)	-1,4
Zmiana w 8 tygodniu (n = 63)	-0,2
Zmiana w 12 tygodniu (n = 58)	0,1
Zmiana w 16 tygodniu (n = 43)	0,4
Zmiana w 24 tygodniu (n = 33)	0,4
Rozkurczowe ciśnienie krwi, średnia	
Średnia wartość wyjściowa [mmHg]	61,4
Zmiana w 15 dniu (n = 65)	0,1
Zmiana w 4 tygodniu (n = 65)	0,3
Zmiana w 8 tygodniu (n = 63)	-0,3
Zmiana w 12 tygodniu (n = 58)	1,0
Zmiana w 16 tygodniu (n = 43)	0,4

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

AURORA 6-11 (NCT03691779; VX-18-445-106; publikacja Zemanick 2021, doniesienie Ratjen 2021)

Zmiana w 24 tygodniu (n = 33) 0,8

Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia o charakterze wysypki

Zdarzenie niepożądane o charakterze wysypki [^]	ELX/TEZ/IVA, n (%) N = 66
Pacjenci ze zdarzeniem o charakterze wysypki:	16 (24,2%)
Płeć męska	5/27 (18,5%)
Płeć żeńska	11/39 (28,2%)
Zdarzenia łagodne	13 (19,7%)
Zdarzenia umiarkowane	3 (4,5%)
Zdarzenia o ciężkim nasileniu	0 (0,0%)
SAEs	0 (0,0%)
Zakończenie leczenia z powodu AEs o charakterze wysypki	1 (1,5%)
Przerwanie leczenia z powodu AEs o charakterze wysypki	0 (0,0%)

[^] grupa zdarzeń niepożądanych według klasyfikacji MedDRA (wersja 23.0) obejmująca zdarzenia wysypki (np. wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, łuszczenie skóry, pokrzywka).

Uwagi

- Szczegółowa ocena w skali NICE była następująca: badanie wieloośrodkowe – 1 pkt, cel jasno określony – 1 pkt, kryteria włączenia/wykluczenia jasno sformułowane – 1 pkt, jasna definicja punktów końcowych – 1 pkt, badanie prospektywne – 1 pkt, konsekwentna rekrutacja – 0 pkt, jasne przedstawienie wyników – 1 pkt, analiza wyników w warstwach – 1 pkt.
- Pacjenci biorący udział w badaniu mogli uczestniczyć w fazie dodatkowej (VX19-445-107) – wyniki fazy OLE nie zostały jeszcze oficjalnie opublikowane

27.9.4.2 Badanie Carnovale 2022

Tabela 294. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Carnovale 2022.

Carnovale 2022			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie opisowe typu pre-test/posttest	Okres obserwacji	48 tygodni
Skala NICE	5/8	Klasyfikacja AOT-MiT	IVA
Liczba ośrodków	3 ośrodki leczenia mukowiscydozy we Włoszech	Sponsor	Brak finansowania zewnętrznego

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Carnovale 2022

Analiza statystyczna

Wartości wyjściowe zdefiniowano jako najlepsze zaobserwowane w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem terapii. Porównano wyniki wyjściowe z uzyskanymi po 4, 12, 24 i 48 tygodniach leczenia. W przypadku antybiotykoterapii oraz zaostrzeń płucnych dane z okresu 48 tygodni przed włączeniem terapii zestawiono z wynikami po 48 tygodniach leczenia w ujęciu rocznym. W analizie zastosowano test t dla par, test znakowanych rang Wilcozona lub test Fishera. Wartość $p < 0,05$ uznawano za istotną statystycznie.

Interwencja i komparatory

Ocenianą interwencją stanowiła terapia trójlekowa, w ramach której rano doustnie podawano 200 mg eleksaftoru, 100 mg tezakaftoru oraz 150 mg iwakaftoru, natomiast wieczorem 150 mg iwakaftoru; przez cały czas trwania badania pacjenci mogli stosować wcześniejsze leczenie.

Populacja

Kryteria włączenia

- Chorzy na mukowiscydozę
- Homozygoty pod względem mutacji F508del w genie CFTR
- Co najmniej 6 miesięcy leczenia LUM/IVA lub TEZ/IVA
- Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych lub interakcji lekowych lub ciężka choroba płuc zdefiniowana jako spełnienie co najmniej jednego z poniższych:
 - ppFEV1 < 30%
 - FEV1 < 40% przy szybkim obniżaniu się lub ≥ 6 zaostrzeń płucnych w ciągu ostatnich 12 miesięcy

Kryteria wykluczenia

- Wentylacja mechaniczna
- Ciężka choroba wątroby z lub bez zaburzenia jej funkcji
- Przeszczepienie narządu litego lub przeszczepienie hematologiczne w wywiadzie
- Nadużywanie alkoholu lub substancji w ciągu ostatniego roku
- Ciąża
- Pacjenci aktywni seksualnie zdolni do reprodukcji, którzy nie wyrażają woli stosowania odpowiedniej metody antykoncepcji

Charakterystyka populacji	Kobiety, n (%)	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Niewydolność zewnętrznydzielnicza trzustki	Cukrzyca związana z mukowiscydozą, n (%)	BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	ppFEV1, średnia (SD) [%]	ppFVC, średnia (SD) [%]	Stężenie jonów chlorkowych w pocie, średnia (SD) [mmol/l]
N = 26	12 (46,2%)	31,1 (20,8-48,3)	26 (100%)	11 (42,3%)	20,9 (2,2)	29,9 (8,4)	50,9 (11,6)	77,5 (35,3)

Przeływ chorych	Skryning (Zaproszenie do badania)	Uzyskanie początkowych danych	Ukończenie badania (uzyskanie wyników po 48 tygodniach leczenia)
	bd.	26	26

Główne wyniki

	Wartość wyjściowa (SD)	Wartość po 4 tyg. leczenia	Wartość po 12 tyg. leczenia	Wartość po 24 tyg. leczenia	Wartość po 48 tyg. leczenia
Analiza skuteczności	ppFEV1, średnia (SD) [%]	41,9 (11,5)	-	-	-
	29,9 (8,4)	AD = 12,06 (95% CI: 8,54; 15,57) $p < 0,0001$	AD = 13,22 (95% CI: -)	AD = 15,32 (95% CI: 11,3; 19,34) $p < 0,0001$	AD = 14,48 (95% CI: -)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Carnovale 2022

			9,47; 16,98), p < 0,0001		10,64; 18,32) p < 0,0001
ppFVC, średnia [%]	50,9 (11,6)	AD = 13,08 (95% CI: 8,54; 17,62) p < 0,0001	AD = 14,59 (95% CI: 9,69; 19,49), p < 0,0001	AD = 18,89 (95% CI: 14,20; 23,59), p < 0,0001	AD = 18,50 (95% CI: 13,64; 23,35), p < 0,0001
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	20,9 (2,16)	21,1 (3,1) AD = 0,66 (95% CI: 0,37; 0,95) p < 0,0001	22,4 (2,2) AD = 1,57 (95% CI: 1,19; 1,94), p < 0,0001	23,1 (2,3) AD = 2,02 (95% CI: 1,56; 2,48), p < 0,0001	23,0 (2,2) AD = 2,08 (95% CI: 1,63; 2,52), p < 0,0001
Stężenie jonów chlorowych w pocie, średnia (SD) [mmol/l]	77,5 (35,3)	35,9 (20,1), p < 0,0001	35,4 (16,8), p < 0,0001	29,0 (11,0), p < 0,0001	29,2 (19,5), p < 0,0001
Domena oddechowa CFQ-R, mediana (zakres)	55,5 (27,8-88,9)	88,9 (66,7-100), p < 0,00001 AD = 28,4 (95% CI: 19,9; 36,9)	-	94,4 (61,1-100) AD = 29,1 (95% CI: 20,19; 38,1)	94,4 (77,8-100), p < 0,00001 AD = 32,6 (95% CI: 24,6; 40,1)

W ciągu 48 tygodni przed rozpoczęciem terapii u 26 uczestników badania wystąpiło łącznie 105 zaostrzeń płucnych, spośród których 42 wymagało dożylniej antybiotykoterapii. W okresie 48 tygodni leczenia ELX/TEZ/IVA stwierdzono 97% redukcję występowania zaostrzeń płucnych, tylko jeden pacjent wymagał podaży jednego cyklu antybiotyku i.v. U 23 osób (84,6%) nie zaobserwowano żadnego zaostrzenia płucnego.

Analiza bezpieczeństwa

Nie zaobserwowano przerwania leczenia, zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem ELX/TEZ/IVB (np. wysypki skórnej, bólu jąder, nadciśnienia tętniczego, bólu głowy, lęku, depresji). Nie stwierdzono istotnych nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (biochemicznych, hematologicznych, układu krzepnięcia, funkcji wątroby, moczu) przypisanych leczeniu. Nie wystąpił żaden zgon w trakcie badania.

Uwagi

- Badanie przeprowadzono w grupie pacjentów leczonych w ramach programu *manager access* ustanowionego w 2019 roku przez Vertex Pharmaceuticals, którego celem było udostępnienie nieodpłatnej terapii ELX/TEZ/IVA chorym z mukowiscydą o genotypie F/F z ciężką chorobą płuc w trakcie oczekiwania na refundację leku we Włoszech.
- Zaznaczono, że firma Vertex Pharmaceuticals nie brała udziału w opracowaniu badania, analizie danych ani w przygotowaniu artykułu do publikacji.

27.9.4.3 Badanie Graeber 2021

Tabela 295. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Graeber 2021.

Graeber 2021				
Metodyka				
Rodzaj badania	Prospektywne badanie obserwacyjne typu pretest/posttest		Okres obserwacji	8-16 tyg.
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA	
Liczba ośrodków	4 (Niemcy)	Sponsor	Vertex Pharmaceuticals Incorporated, German Center for Lung Research funded by German Federal Ministry of Education and Research, German Research Foundation	
Analiza statystyczna	Wykorzystano test znakowanych rang Wilcoxona, współczynniki korelacji Spearmana oraz korektę dla wielokrotnych porównań przy użyciu procedury Benjamini-Hochberg. Przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$.			
Interwencja i komparatory	Ocenianą interwencją stanowiła terapia trójlekowa ELX (200 mg raz dziennie)/TEZ (100 mg raz dziennie)/IVA (150 mg co 12 godzin); oceniano okres po rozpoczęciu leczenia do okresu sprzed rozpoczęcia leczenia.			
Populacja				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 12 lat Genotyp F/F lub F/MF Brak wcześniejszej ekspozycji na ELX/TEZ/IVA W przypadku populacji F/F dodatkowo stosowanie terapii TEZ/IVA lub brak wcześniejszej ekspozycji na modulatory CFTR 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Ostre zakażenie układu oddechowego Zaostrzenie płucne na początku badania Zmiany w leczeniu donosowym w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia Przebyte przeszczepienie narządu litego 			
Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (IQR) [lata]	Początkowa wartość FEV1, mediana (IQR) [l]	Początkowa wartość ppFEV1, mediana (IQR) [%]	Początkowa wartość BMI, mediana (IQR) [kg/m ²]
F/F (N = 52)	26,9 (21,3; 36,6)	1,4 (1,0; 2,4)	45,0 (29,9; 73,8)	20,8 (18,4; 22,0)
F/MF (N = 55)	19,9 (14,7; 30,2)	1,7 (1,2; 2,4)	50,2 (32,5; 74,0)	19,0 (17,2; 20,4)
Przeływ chorych	Skryning	Uzyskanie początkowych danych (przed rozpoczęciem leczenia)	Ukończenie badania (uzyskanie wyników po rozpoczęciu leczenia)	
	bd.	107, w tym genotyp F/F: 52 i F/MF: 55	98, w tym genotyp F/F: 44 i F/MF: 54	

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Graeber 2021

Główne wyniki

	Wartość początkowa, mediana (IQR)	Wartość końcowa, mediana (IQR)	Zmiana, mediana (IQR)	Ocena istotności
FEV1 [litry]				
Populacja F/F, pacjenci stosujący wyjściowo TEZ/IVA N = 33	1,2 (1,0; 2,1)	1,7 (1,1; 2,2)	0,3 (0,1; 0,5)	p < 0,001
Populacja F/F, pacjenci wyjściowo niestosujący modulatorów CFTR N = 11	2,6 (1,8; 3,0)	2,8 (2,5; 3,3)	0,4 (0,1; 0,6)	p < 0,001
Populacja F/MF N = 54	1,8 (1,2; 2,5)	2,4 (1,6; 3,2)	0,5 (0,3; 0,9)	p < 0,001
ppFEV1 [p.p.]				
Populacja F/F, pacjenci stosujący wyjściowo TEZ/IVA N = 33	38,1 (29,1; 56,5)	49,9 (36,3; 65,9)	8,4 (2,7; 15,7)	p < 0,001
Populacja F/F, pacjenci wyjściowo niestosujący modulatorów CFTR N = 11	80,1 (53,0; 95,0)	88,3 (69,7; 103,0)	10,5 (5,0; 15,3)	p < 0,001
Populacja F/MF N = 54	50,6 (32,8; 74,0)	74,1 (45,7; 95,3)	13,0 (7,1; 21,5)	p < 0,001
BMI [kg/m²]				
Populacja F/F, pacjenci stosujący wyjściowo TEZ/IVA N = 33	20,9 (19,0; 22,4)	21,9 (20,3; 23,2)	1,2 (0,5; 1,5)	p < 0,001
Populacja F/F, pacjenci wyjściowo niestosujący modulatorów CFTR N = 11	19,5 (17,0; 22,0)	20,6 (18,3; 22,1)	0,3 (0,0; 1,3)	p < 0,01
Populacja F/MF N = 54	19,1 (17,3; 20,5)	20,1 (18,3; 21,7)	1,1 (0,4; 1,9)	p < 0,001
Stężenie jonów chlorkowych w pocie [mmol/l]				
Populacja F/F, pacjenci wyjściowo niestosujący	96,5 (88,3; 106,5)	bd.	-50,5 (-60,3; -36,3)	p < 0,0001

Analiza skuteczności

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Graeber 2021

modulatorów CFTR, najpierw leczenia TEZ/IVA, a następnie ELX/TEZ/IVA N = 33					
Populacja F/F, pacjenci wyjściowo niestosujący modulatorów CFTR, leczeni wyłącznie ELX/TEZ/IVA N = 11	96,5 (88,3; 106,5)	bd.	-61,0 (-74,0; -41,0)	p < 0,0001	
Populacja F/MF N = 54	103,5 (93,8; 109,1)	50,0 (37,9; 66,4)	-48,5 (-65,3; 34,1)	p < 0,001	

Analiza bezpieczeństwa Nie przedstawiono

Uwagi

- W badaniu przeprowadzono również ocenę funkcji białka CFTR w obrębie nabłonka dróg oddechowych i jelit, ale taka ocena nie stanowiła punktu końcowego niniejszej analizy.

27.9.4.4 Badanie CFFPR 2020

Tabela 296. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania CFFPR 2020.

CFFPR 2020, publikacje: EPAR Kaftrio 2021

Metodyka	
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie opisowe, bez grupy kontrolnej, typu pretest/posttest
Okres obserwacji	Średnia w kohorcie: <ul style="list-style-type: none"> F/F: 65,4 dnia F/MF: 65,6 dnia
Skala NICE	6/8
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (USA)
Analiza statystyczna	Zmiana procentu wartości należnej FEV1 (ppFEV1) była obliczona jako różnica między wartością parametru w okresie obserwacji i wartością początkową. Użyte parametry statystyczne: średnia, odchylenie standardowe, 95-procentowe przedziały ufności (obliczone na podstawie testu t dla prób zależnych).
Interwencja i komparatory	VX-445/TEZ/IVA (nie sprecyzowano dawkowania) Porównywano wyniki uzyskane co najmniej 90 dni przed rozpoczęciem terapii do najbardziej aktualnych wyników po leczeniu (średnia: 65,6 dni).
Klasyfikacja AOTMIT IVA	Sponsor bd.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

CFFPR 2020, publikacje: EPAR Kaftrio 2021

Populacja

Kryteria
włączenia

- Chorzy na mukowiscydozę posiadający w rejestrze CFFPR rejestrację rozpoczęcia leczenia VX-445/TEZ/IVA w okresie 21.10.2019-31.12.2019
- Genotyp F/F lub F/MF lub F/G lub F/RF; mutacja MF była zdefiniowana jako spełniająca ≥ 1 z następujących kryteriów:
 - biologiczne prawdopodobieństwo całkowitego braku wytwarzanego białka CFTR (sprecyzowano listę mutacji)
 - brak odpowiedzi na tezakaftor, iwakaftor lub tezakaftor/iwakaftor wykazane w badaniu *in vitro* oraz dowody na ciężki przebieg kliniczny na podstawie badań populacyjnych
- 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
- Wiek ≥ 12 lat w dniu rozpoczęcia leczenia

Kryteria
wykluczenia

- Nie zdefiniowano

Charakterystyka populacji	Wiek, średnia [lata]	Długość leczenia, średnia [dni]	Wcześniejsze leczenie modulatorami CFTR, %	Wartość wyjściowa ppFEV1, średnia [%]
Kohorta F/F (N = 2200)	26,7	65,4	91,5%	65,8%
Kohorta F/MF (N = 995)	26,3	65,6	2,9%	65,7%
Kohorta F/G (N = 136)	32,3	62,8	97,8%	69,0%
Kohorta F/RF (N = 161)	40,3	63,8	89,4%	66,6%
Przepływ chorych	Skryning		Włączono	
Kohorta F/F	3178		2200	
Kohorta F/MF	1448		995	
Kohorta F/G	521		136	
Kohorta F/RF			161	

Główne wyniki

Analiza skuteczności	Punkt końcowy	Kohorta	MD (95% CI), SD
		F/F	9,0 (8,6; 9,4), 10,2
		F/MF	10,9 (10,0; 11,8), 15,1
		F/G	4,3 (2,7; 5,9), 9,6
		F/RF	2,7 (1,7; 3,7), 6,6

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

The table is a complex data grid with multiple rows and columns. It features several sections separated by light blue horizontal bars. The content is largely obscured by black redaction boxes, but the structure suggests a multi-column layout with various data points and headers. The table is organized into several sections, with some rows containing multiple columns of data. The overall appearance is that of a detailed data table, possibly a clinical trial summary or a patient data record, where sensitive information has been redacted.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakافتور/tezakافتور/iwakaافتور
+ iwakaافتور)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

- 1 Powikłania mukowiscydozy obejmowały m. in. cukrzycę, zaburzenia w obrębie wątroby, dróg żółciowych, układu oddechowego, kości i stawów, układu pokarmowego, nerek, objawową chorobę zatok obocznych nosa, potwierdzone histologicznie nowotwory, zaburzenia stanu psychicznego oraz nadciśnienie;
- 2 W związku z niepełnym 1-rocznym okresem obserwacji u wszystkich pacjentów przedstawiono także wartość w ujęciu rocznym równą 0,26;
- 3 W związku z niepełnym 1-rocznym okresem obserwacji u wszystkich pacjentów przedstawiono także wartość w ujęciu rocznym równą 0,19.

[Redacted content]

27.9.4.7 Badanie Carnovale 2021

Tabela 299. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Carnovale 2021*.

Carnovale 2021			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie opisowe typu pretest/posttest	Okres obserwacji	6 miesięcy
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	3 ośrodki leczenia mukowiscydozy we Włoszech	Sponsor	Brak finansowania zewnętrznego
Analiza statystyczna	Porównano wartości wyjściowe z danymi po 1 oraz 6 miesiącach leczenia. W przypadku antybiotyko-terapii oraz zaostrzeń płucnych dane z okresu 12 miesięcy przed włączeniem terapii zestawiono z wynikami po 6 miesiącach leczenia w ujęciu rocznym. W analizie zastosowano test t dla par, test znakowanych rang Wilcozona lub test Fishera. Wartość $p < 0,05$ uznawano za istotną statystycznie.		

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Carnovale 2021

Interwencja i komparatory	Ocenianą interwencję stanowiła terapia trójlekowa, w ramach której rano doustnie podawano 200 mg eleksakaftoru, 100 mg tezakaftoru oraz 150 mg iwakaftoru, natomiast wieczorem 150 mg iwakaftoru; przez cały czas trwania badania pacjenci mogli stosować wcześniejsze leczenie. Wizyty w poradni były zaplanowane po 1. miesiącu terapii, po 3. miesiącu, a następnie co 3 kolejne miesiące.							
Kryteria włączenia	<p style="text-align: center;">Populacja</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chorzy na mukowiscydozę ▪ Wykazana obecność jednej delecji F508 genu CFTR oraz jednej kwalifikującej mutacji typu MF po analizie całego genu CFTR ▪ Wiek ≥ 12 lat ▪ Ciężka choroba płuc zdefiniowana poprzez spełnienie co najmniej jedno z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ○ najwyższa wartość ppFEV1 $< 40\%$ w 2 wcześniejszych miesiącach ○ oczekiwanie na przeszczepienie płuc ○ wykluczenie z przeszczepienia płuc z powodu przeciwwskazań do zabiegu 							
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wentylacja mechaniczna ▪ Ciężkie zaburzenie funkcji wątroby ▪ W wywiadzie zaawansowana choroba wątroby z lub bez zaburzenia jej funkcji ▪ Przeszczepienie narządu litego lub przeszczepienie hematologiczne w wywiadzie ▪ Nadużywanie alkoholu lub substancji w ciągu ostatniego roku ▪ Ciąża ▪ Pacjenci aktywni seksualnie zdolni do reprodukcji, którzy nie wyrażają woli stosowania odpowiedniej metody antykoncepcji 							
Charakterystyka populacji	Mężczyźni, n (%)	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Niewydolność zewnętrznydzielnicza trzustki	Cukrzyca związana z mukowiscydozą, n (%)	BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	ppFEV1, średnia (SD) [%]	ppFVC, średnia (SD) [%]	Oczekiwanie na przeszczepienie płuc, n (%)
N = 47	20 (42,5%)	30,5 (17-57,6)	47 (100%)	25 (53,2%)	20,7 (3,0)	31,3 (8,5)	47,6 (11,7)	3 (6,4%)
Przebieg chorych	Skryning (Zaproszenie do badania)		Uzyskanie początkowych danych		Ukończenie badania (uzyskanie wyników po 6 miesiącach leczenia)			
	bd.		47		47			
Główne wyniki								
				Wartość wyjściowa	Wartość po 1 miesiącu leczenia	Wartość po 6 miesiącach leczenia		
	ppFEV1, średnia [%]			31,3 (SD: 8,5)	10,69 (95% CI: 8,05; 13,33) p < 0,0001	14,16 (95% CI: 11,43; 16,89) p < 0,0001		
Analiza skuteczności	ppFVC, średnia [%]			47,6 (SD: 11,7)	13,30 (95% CI: 9,92; 13,68) p < 0,0001	13,83 (95% CI: 10,41; 17,25) p < 0,0001		
	ppFEF ₂₅₋₇₅ , średnia [%]			13,1 (SD: 7,0)	7,00 (95% CI: 3,59; 10,41)	11,39 (95% CI: 8,26; 14,51)		

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Carnovale 2021

		p < 0,0001	p < 0,0001
Stężenie jonów chlorkowych w pocie, średnia (SD) [mmol/L]	91,1 (19,3)	52,0 (28,3) p < 0,0001	46,2 (24,3) p < 0,0001
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	20,5 (3,0)	21,1 (3,1) p = 0,00005	22,3 (3,2) p < 0,0001
6MWD, średnia (SD) [m]	510,6 (79,0)	552,5 (76,0) p = 0,0043	544,4 (75,3) p = 0,0011
Domena oddechowa CFQ-R, mediana (zakres)	55,5 (22,2-83,3)	83,3 (50-100) p < 0,00001	91,6 (61,1-100) p < 0,00001
Domena oddechowa CFQ-R, zmiana względem wartości wyjściowej, średnia (95% CI)	-	27,8 (12,8; 42,8)	36,0 (21,9; 50,1)

W ciągu 12 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie leczenia ELX/TEZ/IVA u 47 pacjentów wystąpiło 227 zaostrzeń płucnych, w tym 79 wymagających dożylnego leczenia antybiotykami. W wyniku terapii szacowana roczna liczba zaostrzeń była mniejsza o 77%. Tylko jedna osoba wymagała leczenia antybiotykami i.v., a u 30 (63,8%) chorych nie wystąpiło żadne zaostrzenie płucne.

Wyjściowo 3 pacjentów znajdowało się na liście oczekujących na przeszczepienie płuc. Po okresie obserwacji wszyscy wycofali się z tejże listy.

Nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania terapii ani zgonów w trakcie trwania badania. Żaden pacjent nie przerwał terapii. Nie stwierdzono istotnych nieprawidłowości związanych ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA w zakresie badań laboratoryjnych (biochemicznych, hematologicznych, dotyczących układu krzepnięcia, prób wątrobowych oraz analizy moczu), parametrów życiowych i badania fizykalnego.

Analiza bezpieczeństwa

Uwagi

- Badanie przeprowadzono w grupie pacjentów leczonych w ramach programu *comPASSionate use* ustanowionego w 2019 roku przez Vertex Pharmaceuticals, którego celem było udostępnienie nieodpłatnej terapii ELX/TEZ/IVA chorym z mukowiscydozą o genotypie F/MF z ciężką chorobą płuc w trakcie oczekiwania na refundację leku we Włoszech.
- Zaznaczono, że firma Vertex Pharmaceuticals nie brała udziału w gromadzeniu i analizie danych, pisaniu artykułu ani podejmowaniu decyzji o jego publikacji.

27.9.4.8 Badanie Anderson 2021

Tabela 300. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Anderson 2021.

Anderson 2021			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie opisowe typu pretest/posttest	Okres obserwacji	Średnio 0,5 (SD: 0,4) roku

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Anderson 2021

Skala NICE	2/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	15 ośrodków leczenia mukowiscydozy w USA	Sponsor	Nie podano
Analiza statystyczna	Przedstawiono statystyki opisowe w postaci średniej zmiany wartości ppFEV1 oraz masy ciała po 3 oraz po 6 miesiącach stosowania leczenia.		
Interwencja i komparatory	Badanie jednoramienne; ocenianą interwencją stanowiła terapia trójlekowa ELX/TEZ/IVA.		
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Chorzy na mukowiscydozę Złożony wniosek o refundację terapii ELX/TEZ/IVA przed poszerzeniem wskazań do niej dla grupy wiekowej 6-11 lat Wiek 6-11 lat 		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano 		
Charakterystyka populacji	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD)	Genotyp, n (%)
N = 65	34 (52,3%)	10 (1,5)	<ul style="list-style-type: none"> Homozygoty F508del: 37 (56,9%) Heterozygoty F508del: 28 (43,1%)
			Stosowane wcześniej modulatory białka CFTR, n (%) <ul style="list-style-type: none"> Brak: 29 (44,6%) Iwakaftor: 1 (1,5%) Lumakaftor/iwakaftor: 17 (26,2%) Tezakaftor/iwakaftor: 18 (27,7%)
Przepływ chorych	Skryning	Uzyskanie początkowych danych	Pacjenci, którzy uzyskali wczesny dostęp do terapii ELX/TEZ/IVA
	bd.	65	55
Główne wyniki			
	Punkt końcowy	Wartość początkowa	Średnia zmiana po 3 miesiącach leczenia
Analiza skuteczności	ppFEV1 [%]	74 Zakres: 26-125	13,3
	Masa ciała [kg]	Nie podano	2,5
Analiza bezpieczeństwa	Nie przedstawiono; u 3 osób w związku z interakcjami lekowymi konieczna była modyfikacja dawki leku.		
Uwagi			
<ul style="list-style-type: none"> Głównym celem badania było opisanie zagadnienia dostępności do wczesnego leczenia ELX/TEZ/IVA i jego refundacji u chorych na mukowiscydozę w wieku 6-11 lat przed rozszerzeniem wskazań do stosowania tej terapii w tej grupie wiekowej. 			

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

27.9.4.9 Badanie *Bermingham 2021*Tabela 301. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Bermingham 2021*.

<i>Bermingham 2021</i>						
Metodyka						
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie opisowe typu pretest/posttest		Okres obserwacji	Średnio 39,1 (SD: 24,8) dnia (okres leczenia)		
Skala NICE	5/8		Klasyfikacja AOTMiT	IVC		
Liczba ośrodków	3 (USA)		Sponsor	<i>Cystic Fibrosis Foundation PACE Award (Garcia18AC0)</i>		
Analiza statystyczna	W analizie porównywano średnie wyniki oceny na początku badania i po rozpoczęciu leczenia; zmienne ciągłe opisywano jako średnie wraz z podaniem odchylenia standardowego i porównywano je za pomocą testów t, a zmienne kategoryczne przedstawiano jako liczbę i odsetek uczestników i porównywano je za pomocą testów chi kwadrat. Wartości $p < 0,05$ uznawano za istotne statystycznie.					
Interwencja i komparatory	Ocenianą interwencję stanowiła terapia trójlekowa ELX/TEZ/IVA+IVA; oceniano okres po rozpoczęciu leczenia do okresu sprzed rozpoczęcia leczenia. Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania leków. <u>Leczenie współtowarzyszące</u> : sól hipertoniczna (100%), dornaza alfa (96%), antybiotyki wziewne (80%), leki rozszerzające oskrzela (100%) i sterydy wziewne (68%).					
Populacja						
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dorośli pacjenci z mukowiscydozą z analizowanych ośrodków, którzy rozpoczęli terapię ELX/TEZ/IVA+IVA w okresie między październikiem 2019 r., a styczniem 2020 r. ▪ Spełnienie wytycznych CFF odnośnie rozpoznania zaawansowanej choroby płuc związanej z mukowiscydozą (ACFLD), w tym: ppFEV1 < 40% poza okresem zaostrzenia, wcześniejsze skierowanie na ocenę konieczności przeszczepienia płuc, wcześniejsze przyjęcie na oddział intensywnej opieki medycznej z powodu niewydolności oddechowej, hiperkarbia, spoczynkowe zapotrzebowanie na tlen, nadciśnienie płucne, ciężkie upośledzenie czynnościowe spowodowane niewydolnością oddechową lub skrócenie dystansu 6-minutowego marszu do mniej niż 400 m ▪ Dodatkowo jako markery prognostyczne związane z progresją choroby zbierano informacje także o obecności cech wysokiego ryzyka, w tym zajęciu dróg oddechowych przez prątki nie gruźlicze lub <i>Burkholderia</i> spp., przebyciu masywnego krwiopłucia, odmy opłucnowej czy cukrzycy 					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie przedstawiono 					
Charakterystyka populacji	Liczba kobiet (%)	Średni wiek (SD)	Średnia początkowa wartość ppFEV1 (SD) [p.p.]	Średnia początkowa wartość ppFEV1 (SD) [p.p.]	Średnia początkowa wartość BMI (zakres) [kg/m ²]	Liczba homozygot F/F (%)
N = 50	26 (52%)	32,0 (8,2)	31,6 (5,6)	49,8 (11,3)	21,7 (3,4)	32 (64%)
Przeptyw chorych	Skryning			Chorzy włączeni do analizy		
	60			50		
Wyniki						
<u>Analiza skuteczności</u>	Średnia zmiana (95% CI)			Ocena istotności		

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Birmingham 2021		
ppFEV1 [p.p.]	7,9 (5,85; 10,2)	p < 0,0001
ppFVC [p.p.]	10,5 (7,76; 13,48)	p < 0,0001
Inne wyniki	<p>Nie stwierdzono istotnych różnic w średniej zmianie czynności płuc między F/F, a F/MF, odpowiednio 7,1 (SD: 6,0) i 9,5 (SD: 10,0) dla ppFEV1, p = 0,29. U 64% chorych odnotowano poprawę w czynności płuc w zakresie bezwzględnej wartości ppFEV1 o co najmniej 5%, a tylko u 1 pacjenta obserwowano pogorszenie czynności płuc w okresie obserwacji.</p> <p>Przed rozpoczęciem terapii ELX/TEZ/IVA+IVA wszyscy pacjenci spełniali kryteria do omówienia przeszczepienia lub mieli już skierowanie na jego wykonanie w ośrodku transplantacyjnym. Jednak poprawa funkcji płuc obserwowana po rozpoczęciu wspomnianego leczenia spowodowała zmianę kategoryzacji 7 pacjentów w taki sposób, że znaleźli się oni w grupie pacjentów bez wskazań do przeszczepienia (zmiana ta była znamienne, p = 0,006). Co więcej po rozpoczęciu leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA o 19 pacjentów mniej spełniało kryteria do skierowania na przeszczepienia zgodnie z wytycznymi CFF z 2019 r. (była to zmiana istotna, p = 0,0001).</p>	
Analiza bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie było dobrze tolerowane i żaden z pacjentów nie wymagał przerwania terapii ▪ U 1 (2%) pacjenta odnotowane ciężkie AEs (zapalenie trzustki i zespół dystalnej niedrożności jelit), które wymagało hospitalizacji, jednak pacjent pozostał na leczeniu ELX/TEZ/IVA+IVA, a związek między tymi zdarzeniami a prowadzoną terapią jest niepewny ▪ U 10 (20%) chorych stwierdzono łagodne AEs, które obejmowały wysypkę, zaparcia i hipoglikemię ▪ Nie odnotowano przypadków skurczu oskrzeli, krwioplucia lub zwiększonej aktywności transaminaz 	
Uwagi		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Genetycznie kwalifikujący się pacjenci rozpoczynali terapię ELX/TEZ/IVA+IVA w okresie między październikiem 2019 r., a styczniem 2020 r. – ekstrakcja danych miała miejsce między majem, a lipcem 2020 r. ▪ Pacjenci, którzy otrzymali ELX/TEZ/IVA+IVA w ramach wstępnego programu wczesnego dostępu do terapii, zapewnionego przez producenta, zostali wykluczeni z analizy z uwagi na zobowiązania umowne 		

27.9.4.10 Badanie Bacon 2022

Tabela 302. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Bacon 2022.

Bacon 2022			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie opisowe typu pre-test/posttest	Okres obserwacji	śr. 254 (zakres: 170-380) dni
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMIT	IVA
Liczba ośrodków	2 (USA)	Sponsor	granty NIH KL2TR002490, NIH 5K23HL131930, the Howard Holderness Distinguished Medical Scholars program oraz

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Bacon 2022

the Cystic Fibrosis Foundation
ZEMKE19A0

Analiza statystyczna	W analizie porównywano średnie wyniki oceny na początku badania i po rozpoczęciu leczenia. Wyniki testu UPSIT podawano jako medianę (IQR) i porównywano testem Wilcoxon rangowanych znaków. Analizy w podgrupach przeprowadzono z wykorzystaniem ANCOVA.					
Interwencja i komparatory	Ocenianą interwencję stanowiła terapia trójlekowa ELX/TEZ/IVA+IVA; oceniano okres po rozpoczęciu leczenia do okresu sprzed rozpoczęcia leczenia. Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania leków.					
Populacja						
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci z kliniczną diagnozą mukowiscydozy z ośrodków <i>University of North Carolina</i> i <i>University of Pittsburgh</i> (włączeni między listopadem 2019 r., a marcem 2020 r.) ▪ Wiek ≥ 12 lat ▪ Zamiar rozpoczęcia terapii ELX/TEZ/IVA+IVA 					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie przedstawiono 					
Charakterystyka populacji	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres)	Liczba homozygot F/F (%)	Cukrzyca związana z CF (%)	Alergiczny nieżyt nosa (%)	Wcześniejsza operacja zatok (%)
N = 34	18 (64%)	28 (12-60)	23 (68%)	9 (26%)	20 (59%)	24 (71%)
Przebieg chorych	Skryning		Wypełnienie testu UPSIT przed rozpoczęciem leczenia		Wypełnienie testu UPSIT po rozpoczęciu leczenia (po ≥ 6 miesiącach terapii)	
	34		34		28	
Wyniki						
Analiza skuteczności	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediana wyjściowej punktacji testu UPSIT wyniosła 29 (IQR: 24; 34). Ogółem, 26,5% pacjentów wykazywało normosmię, 17,6% łagodną mikrosmię, 20,6% umiarkowaną mikrosmię, 26,5% silną mikrosmię, a 8,8% całkowitą anosmię. Wyjściowe wyniki UPSIT nie różniły się znacząco w wyróżnionych podgrupach ▪ Po terapii ELX/TEZ/IVA+IVA nie odnotowano istotnej różnicy w punktacji UPSIT ($p = 0,815$). Nie stwierdzono istotnych różnic w obserwowanej poprawie węchu w wyodrębnionych w próbie podgrupach 					
Analiza bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie przedstawiono 					
Uwagi						
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci, którzy nie wypełnili dwukrotnie testu UPSIT byli wykluczeni z analizy, chyba, że wykorzystano od nich dane wyjściowe ▪ 6 pacjentów wycofało się z badania z powodu pandemii COVID-19 						

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

27.9.4.11 Badanie *Taylor-Cousar 2021*Tabela 303. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Taylor-Cousar 2021*.

<i>Taylor-Cousar 2021</i>						
Metodyka						
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie ankietowe		Okres obserwacji	bd.		
Skala NICE	4/8		Klasyfikacja AOTMiT	IVC		
Liczba ośrodków	1 (USA)		Sponsor	<i>Asher family fund</i>		
Analiza statystyczna	Dane nieparametryczne zostały przedstawione w formie statystyk opisowych jak mediana i zakres.					
Interwencja i komparatory	<p>Ocenianą interwencją stanowiła terapia trójlekowa ELX/TEZ/IVA+IVA.</p> <p>Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania leków.</p> <p>41 kobiet otrzymywało ELX/TEZ/IVA+IVA w momencie rozpoznania ciąży, przy czym 6 zdecydowało się przerwać terapię, by uniknąć dalszej ekspozycji płodu. 4 kobiety rozpoczęły terapię w 2 lub 3 trymestrze. 23 kobiety celowo kontynuowały leczenie we wszystkich trymestrach.</p>					
Populacja						
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Kwestionariusz stworzony przez <i>Cystic Fibrosis Foundation</i> został wysłany do personelu CF Center, który opiekował się kobietami w ciąży, kontynuującymi terapię ELX/TEZ/IVA+IVA dla całej lub części ciąży i/lub podczas laktacji 					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Nie przedstawiono 					
Charakterystyka populacji	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba homozygot F/F (%)	Cukrzyca związana z CF (%)	Mediana wyjściowej ppFEV1 (zakres)	Mediana wyjściowego BMI (zakres)
N = 46	0 (0%)	28 (21-41)	26 (56,5%)	14 (30,4%)	75,0 (29-122)	21,6 (16,0-31,6)
Przebieg chorych	<ul style="list-style-type: none"> Do momentu tworzenia publikacji ekspozycję na ELX/TEZ/IVA+IVA zgłoszono dla części lub całości 45 ciąż (dwie kobiety karmiące, w tym jedna otrzymywała TEZ/IVA w czasie ciąży, a następnie rozpoczęto u niej po porodzie ELX/TEZ/IVA+IVA) z medianą ekspozycji na ELX/TEZ/IVA+IVA przed ciążą wynoszącą 3,0 (zakres: 0-12) miesiące 					
Wyniki						
Analiza skuteczności	<ul style="list-style-type: none"> W czasie ciąży 5 kobiet było hospitalizowanych z powodu zaostrzeń chorób płuc, a 4 otrzymało dożylny antybiotyk. Trzynastcie kobiet wymagało podania doustnych antybiotyków z powodu zaostrzeń płucnych. Żadne zaostrzenie nie zostało uznane za związane z ELX/TEZ/IVA+IVA. U 5 kobiet, które przerwały wspomnianą terapię z uwagi na obawy o jej wpływ na płód, obserwowano pogorszenie (zmniejszenie spirometrii i/lub zaostrzone objawy), w tym jedna doświadczyła ciężkiego zaostrzenia płucnego z masywnym krwiopluciem i spadku ppFEV1 z 73% do 47%. 2 kobiety, które nie stosowały ELX/TEZ/IVA+IVA na początku ciąży, rozpoczęły tę terapię w 3 trymestrze z powodu zaostrzenia choroby płuc/zatok 					
Analiza bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> 29 ciąż, podczas których matki stosowały ELX/TEZ/IVA+IVA w trakcie całego lub części okresu ich trwania, zakończyły się żywymi porodami. 7 ciąż (bez komplikacji) były 2 lub 3 trymestrze w momencie tworzenia publikacji łącznie zgłoszono 4 poronienia w pierwszym trymestrze u kobiet leczonych ELX/TEZ/IVA+IVA (8,9% wszystkich ciąż), z których 1 została uznana za niewiadomego związku ze wspomnianą terapią. W przypadku 3 pozostałych poronień, ocenianych jako niezwiązane ze stosowaniem 					

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Taylor-Cousar 2021

ELX/TEZ/IVA+IVA u 1 kobiety z historią napadów padaczkowych w momencie poronienia wystąpiły drgawki, a u innej, u której po poronieniu rozpoznano trisomię 16 płodu, wystąpiły wcześniej 2 poronienia przez wdrożeniem terapii ELX/TEZ/IVA+IVA. U 2 kobiet poronienie wystąpiło podczas 1 trymestru po zakończeniu wspomnianego leczenia. Dokonano 1 aborcji na podstawie badania ultrasonograficznego z powodu wykrycia wielu wad rozwojowych ze słabo kontrolowaną cukrzycą związaną z mukowiscydozą (stężenie hemoglobiny A1c wynosiło 8-9%). Dokonano też 2 aborcji w przypadku niezaplanowanych ciąż

- Zgłoszono 28 komplikacji ciąży u 21 kobiet, które uznano za niezwiązane ze stosowaniem. Wśród zdarzeń, które stwierdzono u więcej niż 1 kobiety były: cukrzyca ciążowa (n = 2), stan przedrzucawkowy (n = 2), przedwczesny poród (n = 2) oraz konieczność wykonania cesarskiego cięcia z przyczyn matczynych (n = 4) np. stan przedrzucawkowy, nieudane wywołanie porodu czy zapalenie błon płodowych
- 1 epizod zapalenia pęcherzyka żółciowego wymagający cholecystektomii oceniono jako związany ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA (operację wykonano w około 6 tyg. ciąży, a matka kontynuowała wspomniane leczenie przez całą ciążę). Z kolei 1 epizod cholestazy położniczej (u matki, która wymagała cholecystektomii w pierwszym trymestrze) uznano za niezwiązany ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA
- 1 epizod stanu przedrzucawkowego u matki z wartością ppFEV1 po ELX/TEZ/IVA+IVA wynoszącą 29 i otrzymującej 5 leków z powodu *M. abscessus* w momencie poczęcia został oceniony jako możliwie związane z leczeniem ELX/TEZ/IVA+IVA
- Wśród 2 kobiet, które rozpoczęły leczenie ELX/TEZ/IVA+IVA w momencie laktacji (bez ekspozycji okołociążowej), u 1 wystąpiła cukrzyca ciążowa i nadciśnienie ciążowe
- Zgłoszono 5 powikłań poporodowych u matek stosujących ELX/TEZ/IVA+IVA – wszystkie oceniono jako niezwiązane z używaniem tej terapii. U jednej z dwóch kobiet, które rozpoczęły leczenie ELX/TEZ/IVA+IVA podczas laktacji, ale bez ekspozycji okołociążowej, wystąpiło zatrzymanie łożyska i uporczywe krwawienie
- 5 niemowląt narażonych na ekspozycję na ELX/TEZ/IVA+IVA urodziło się przedwcześnie (przed 37 tygodniem ciąży) – jedno z nich zmarło z powodu powikłań wcześniactwa (urodzone przez matkę z wartością ppFEV1 po ELX/TEZ/IVA+IVA wynoszącą 29 i otrzymującej 5 leków z powodu *M. abscessus* w momencie poczęcia). Wszystkie przedwczesne porody zostały uznane za niezwiązane z używaniem ELX/TEZ/IVA+IVA przez matkę, podobnie jak 4 wykonane cesarskie cięcia spowodowane czynnikami niemowlęcymi (duży wiek ciążowy [n = 2] i nieprawidłowa prezentacja [n = 2]). Żadne z powikłań u niemowląt nie zostało uznane za związane ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA przez matkę. Jednakże stwierdzono powikłania u 3 niemowląt, których związek z prowadzoną terapią określono jako nieznany. Z 3 niemowląt z łagodnymi wadami wrodzonymi, 2 urodziły matki ze źle kontrolowaną cukrzycą. Jedna matka, która postanowiła nie przechodzić z terapii TEZ/IVA na ELX/TEZ/IVA+IVA w czasie ciąży, ale rozpoczęła jej stosowanie w okresie laktacji, urodziła małe dziecko w kontekście wieku ciążowego po wywołaniu porodu i porodzie wspomaganym kleszczami
- Podczas laktacji na ekspozycję ELX/TEZ/IVA+IVA zostało narażonych 26 dzieci. Nie zgłoszono powikłań związanych z karmieniem piersią. Nie odnotowano przypadków zaćmy u dzieci, które były narażone na stosowanie ELX/TEZ/IVA+IVA podczas ciąży i/lub laktacji, jednak zaćmę okulistyczną zgłoszono u 2 niemowląt (wyniki są w toku)

Uwagi

- W badaniu oceniono 47 ciąż (40 zakończonych – w publikacji w jednym miejscu podano, że zakończonych ciąż było 41, jednak biorąc pod uwagę kolejną informację o tym, że 7 ciąż [bez komplikacji] było 2 lub 3 trymestrze w momencie tworzenia publikacji, przyjęto, że zakończonych ciąż było 40) u 46 kobiet (1 kobieta zaszła ponownie w ciążę 3 miesiące po urodzeniu pierwszego dziecka)

27.9.4.12 Badanie O'Connor 2021

Tabela 304. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania O'Connor 2021.

O'Connor 2021			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie opisowe typu pretest/posttest	Okres obserwacji	bd.
Skala NICE	4/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	2 (USA)	Sponsor	NIH (1K08HL138153-01A1 i 2P30DK072482-12 to GMS and SMR) oraz CFF (Solomon 20Y0)
Analiza statystyczna	Podano tylko, że dane ciągłe w tym BMI i FEV1 były porównywane przed i po wdrożeniu terapii ELX/TEZ/IVA+IVA dla wszystkich pacjentek. Stosowano statystyki opisowe.		
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.		
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Włączano pacjentów z dwóch amerykańskich uniwersytetów w Alabamie i Południowej Karolinie, które zaszyły w ciążę po rozpoczęciu terapii ELX/TEZ/IVA+IVA, dla których były dostępne dane z elektronicznych kart medycznych 		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Nie przedstawiono 		
Charakterystyka populacji	Średnia wyjściowej ppFEV1 (zakres) [%]	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba homozygot F/F (%)
N = 10	58,5 (27-98)	32 (22-37)	8 (80%)
Przeptyw chorych	<ul style="list-style-type: none"> Z elektronicznych kart medycznych zidentyfikowano 201 pacjentek, który kwalifikowały się do leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA na podstawie genotypu, jak i potencjału rozrodczego. 14 chorych w wieku rozrodczym (czyli w wieku przedmenopauzalnym, które nie zostały poddane sterylizacji) zaszyły w ciążę. U 10 z nich zdecydowano się kontynuować wspomnianą terapię pomimo braku oceny bezpieczeństwa jej stosowania w czasie ciąży 		
Wyniki			
Analiza skuteczności	<ul style="list-style-type: none"> Zmiana mediany ppFEV1 [%] z 61 (zakres: 27-98) na 67 (zakres: 34-104); mediana zmiany wyniosła 6 (zakres: 0-43) [p.p.] w medianie okresu obserwacji wynoszącej 4 miesiące po rozpoczęciu terapii ELX/TEZ/IVA+IVA W okresie obserwacji nie stwierdzono zaostrzeń wymagających hospitalizacji Zmiana mediany BMI [kg/m²] z 21 (zakres: 16,9-29,47) na 22 (zakres: 19,5-29,66) 		
Analiza bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> Odnotowano 1 poronienie w 6 tyg., która mogło lub nie było związane ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA 		
Uwagi			
<ul style="list-style-type: none"> Mediana czasu od rozpoczęcia terapii ELX/TEZ/IVA+IVA do zajścia w ciążę wyniosła 8 tyg. (zakres: 1-17) Dane dotyczące zmian wagi związanej z ciążą były niewystarczające do przeprowadzenia analizy 			

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

27.9.4.13 Badanie *Beswick 2022*Tabela 305. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Beswick 2022*.

Beswick 2022 (publikacje <i>Beswick 2022</i> i <i>Beswick 2022a</i>)							
Metodyka							
Rodzaj badania	Prospektywne badanie obserwacyjne typu pretest/posttest		Okres obserwacji	śr. 6,6 (SD: 0,8) mies.			
Skala NICE	7/8		Klasyfikacja AOTMiT	IVA			
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (USA)		Sponsor	<i>Cystic Fibrosis Foundation and Marshall i Margherite McComb Foundation</i>			
Analiza statystyczna	<p>Zmiany dla ocenianych punktów końcowych modelowano za pomocą wielokrotnej regresji liniowej. Testy porównujące wartości wyjściowe do innych punktów czasowych badania zostały skorygowane za pomocą procedury Dunnnett-Hsu. Przyjęto poziomo istotności statystycznej $p < 0,05$.</p> <p>Oszacowanie wielkości próby przeprowadzono wykorzystując ustaloną minimalną różnicę istotną klinicznie w wyniku kwestionariusza SNOT-22 na poziomie 0,45, co przy założeniu 90% mocy statystycznej i poziomie istotności statystycznej $p < 0,05$, wymagało włączenia 54 chorych. Założono przy tym konserwatywnie $\geq 12\%$ poprawę w zakresie zmętnienia zatok po zastosowaniu ELX/TEZ/IVA+IVA na podstawie danych literaturowych pokazujących 6% poprawę po zastosowaniu lumakaftoru. W przypadku założenia efektu na poziomie 0,50 włączenie 54 chorych miało zapewnić 95% moc statystyczną do wykrycia 12% różnicy po zastosowaniu wspomnianej terapii.</p>						
Interwencja i komparatory	<p>Ocenianą interwencję stanowiła terapia trójlekowa ELX/TEZ/IVA+IVA; oceniano okres po rozpoczęciu leczenia do okresu sprzed rozpoczęcia leczenia.</p> <p>Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania leków.</p> <p>Wyjściowo pacjenci najczęściej stosowali wziewne leki rozszerzające oskrzela (96%), dornazę alfa (84%) i wziewne antybiotyki (72%).</p> <p>Średni <i>compliance</i> wyniósł 93,7% (SD: 12,4%).</p>						
Populacja							
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Wiek > 18 lat Diagnoza mukowiscydozy poprzez ocenę genetyczną i/lub stężenia jonów chlorkowych w pocie Diagnoza chronicznego zapalenia zatok przynosowych, zgodnie z wytycznymi Kwalifikacja to terapii ELX/TEZ/IVA+IVA w oparciu o stwierdzenie genotypu F508del/F508del (F/F) lub genotyp F508del/MF (F/MF) i wybranie do rozpoczęcia leczenia 						
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Brak kwalifikacji lub wybrania do leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA Stwierdzenie genotypu F508del/RF (F/RF) Przebycie operacji zatok w ciągu 6 miesięcy poprzedzających próbę bądź planowanie takiej operacji w ciągu trwania badania Ostra choroba w ciągu 2 tygodni od skryningu 						
Charakterystyka populacji	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba homozygot F/F (%)	Cukrzyca związana z CF (%)	Średnia początkowa wartość ppFEV1 (SD) [%]	Średnie wyjściowe BMI (SD) [kg/m ²]	
	N = 25	17 (68%)	33,9 (9,2)	15 (60%)	10 (40%)	67,4 (26,4)	22,4 (4,0)
Przeptyw chorych	<ul style="list-style-type: none"> Skryningowi poddano 31 pacjentów, z czego z uwagi na zaostrenie płucne wycofano 1 chorego. 30 pacjentów odbyło wizytę wyjściową, natomiast badanie ukończyło 25 (83,3%). 5 chorych 						

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Beswick 2022 (publikacje Beswick 2022 i Beswick 2022a)

zostało utraconych z obserwacji (2 z powodów związanych z pandemią COVID-19, 1 z uwagi na rozwój nowotworu, a 2 z nieznanymi przyczyn)

Wyniki

Wartość wyjściowa (SD) [pkt, chyba, że zaznaczono inaczej]; wartość po 6 miesiącach (SD) [pkt, chyba, że zaznaczono inaczej]; średnia zmiana (SD), p, MCID

- Zatkanie (*opacification*) zatok w ocenie TK [%]: 63,7 (21,1); 40,8 (15,1), -22,9 (15,2), p < 0,001, nd.
- Całkowity wynik Lunda-Mackaya w ocenie TK: 11,6 (3,6), 8,1 (2,2), -3,6 (2,9), p < 0,001, nd.
- Całkowity wyniki kwestionariusza SNOT-22: 33,1 (14,5), 17,8 (11,5), -15,3 (11,3), p < 0,001, -8,9
- Objawy nosowe SNOT-22: 9,8 (3,9), 4,5 (3,2), -5,1 (3,7), p < 0,001, -3,8
- Objawy pozanosowe SNOT-22: 6,2 (2,9), 2,4 (1,9), -3,6 (2,8), p < 0,001, -2,4
- Objawy ze strony ucha/twarzy: 4,2 (3,3), 2,9 (2,7), -1,4 (3,1), p = 0,04, -3,2
- Zaburzenia psychiczne: 9,9 (6,5), 5,9 (5,2), -4,2 (5), p < 0,001, -3,9
- Zaburzenia snu: 9,5 (5,8), 5,5 (4,6), -3,9 (4,9), p < 0,001, -2,9
- Wartość użyteczności zdrowotnej: 0,80 (0,12), 0,87 (0,08), 0,07 (0,11), p = 0,006, 0,04
- Absenteizm (n = 14): 0,18 (0,34), 0,06 (0,14), -0,13 (0,27), p = 0,09, nd.
- Prezenteizm (n = 14): 0,34 (0,32), 0,18 (0,25), -0,16 (0,24), p = 0,02, nd.
- Pogorszenie aktywności (n = 14): 0,39 (0,31), 0,17 (0,19), -0,23 (0,32), p = 0,003, nd.
- Ogólna utrata produktywności (n = 14): 0,35 (0,37), 0,20 (0,26), -0,16 (0,27), p = 0,049, nd.
- Ocena testem SIT: 31,3 (6,2), 29,2 (7,8), -2,1 (3,7), p = 0,009, 4,0
- Kwestionariusz Zaburzeń Węchu: 6,1 (7,2), 3,7 (5,7), -2,5 (4,4), p = 0,008, 5,2
- Zatkanie (*opacification*) szczeliny węchowej (*olfactory cleft*) [%]: 65,6 (7,4), 64,5 (6,1), -1,1 (7,2), P = 0,46, nd.

Analiza skuteczności**Analiza bezpieczeństwa**

- Nie przedstawiono

Uwagi

- Badanie było przeprowadzone między sierpniem 2019 r. a październikiem 2020 r.
- Wszyscy pacjenci wyrazili świadomą zgodę na udział w badaniu
- Z powodu pandemii COVID-19 i zamknięcia badań, do badania włączono mniej osób niż zakładano, ale wielkość obserwowanego efektu była większa niż oczekiwano, co umożliwiło przeprowadzenie wiarygodnych analiz
- U żadnego pacjenta nie stwierdzono podczas badania COVID-19

27.9.4.14 Badanie Djauid 2021Tabela 306. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Djauid 2021.

Djauid 2021			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie kohortowe	Okres obserwacji	12-15 mies.
Skala NICE	4/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	1 (USA)	Sponsor	bd.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Djavid 2021

Analiza statystyczna	Wykorzystano testy t sparowane. Przyjęto poziomo istotności statystycznej $p < 0,05$.					
Interwencja i komparatory	Ocenianą interwencję stanowiła terapia trójlekowa ELX/TEZ/IVA+IVA; oceniano okres po rozpoczęciu leczenia do okresu sprzed rozpoczęcia leczenia. Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania leków.					
Populacja						
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dorośli chorzy na mukowiscydozę ▪ Obecność delekcji F508 (F508del) przynajmniej jednej kopii genu <i>CFTR</i> ▪ Rozpoczęcie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA pomiędzy sierpniem a grudniem 2019 r. ▪ ppFEV1 < 40% w ciągu 6 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA 					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie przedstawiono 					
Charakterystyka populacji	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (zakres) [lata]	Liczba homozygot F/F (%)	Średnia liczba zaostrzeń/poprzedni rok (SD)	Średnia początkowa wartość ppFEV1 (SD) [%]	Średnie wyjściowe BMI (SD) [kg/m ²]
N = 22	14 (63,6%)	37,2 (23-70)	11 (44,0%)	3,76 (SD: 2,14)	27,7 (SD: 7,3)	20,5 (SD: 3,7)

Przebieg chorych ▪ W badaniu uwzględniono 22 pacjentów.

Wyniki

Analiza skuteczności	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Średnia zmiana punktacji domeny oddechowej CFQ-R po 12 miesiącach: 45,6 (SD: 15,9), $p = 0,003$ ▪ Średnia zmiana FEV1 [l] po 12-15 miesiącach: 0,27 (SD: 0,23) ▪ Średnia zmiana ppFEV1 [p.p.] po 12 miesiącach: 7,6 (SD: 5,3; zakres: 1-19), $p < 0,001$ ▪ Średnia zmiana zaostrzeń płucnych po 12 miesiącach terapii względem 12 miesięcy przed jej rozpoczęciem: -2,38 (SD: 2,20), $p < 0,001$ ▪ Średnia zmiana BMI [kg/m²] po 12 miesiącach: 2,0 (SD: 1,4; zakres: od -0,1 do 5,7), $p < 0,001$ ▪ Średnia zmiana masy ciała [kg] po 12 miesiącach: 5,36 (SD: 3,07; zakres: od -0,1 do 9,7), $p < 0,001$ ▪ 4 chorych było na liście transplantacyjnej lub rozpoczęło procedurę przeszczepienia na początku badania, a 5 pacjentów wymagało dodatkowego wsparcia tlenowego. Po zastosowaniu ELX/TEZ/IVA+IVA u jednej pacjenta wykonano przeszczepienie po 4 miesiącach trwania badania, jeden został usunięty ze wspomnianej listy, a u dwóch przeszczepienie zostało odroczone z uwagi na poprawę kliniczną. U wszystkich 5 pacjentów wymagających dodatkowego wsparcia tlenowego odnotowano zmniejszenie zapotrzebowania na nie
Analiza bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ U 6 (27,3%) pacjentów odnotowano zdarzenia potencjalnie związane ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA, w tym wysypkę (n = 1), obrzęk kostki (n = 2), nasilony kaszel (n = 2) i ból brzucha (n = 1). Nie odnotowano żadnego przypadku przerwania leczenia

Uwagi

- Chorzy, którzy otrzymali terapię ELX/TEZ/IVA+IVA przed jej oficjalnym dopuszczeniem przez FDA w październiku 2019 r., stosowali ją w ramach programu rozszerzonego dostępu lub zatwierdzenia *Investigational New Drug* dla poszczególnych pacjentów
- Poza homozygotami F/F i heterozygotami F/MF w badaniu uwzględniono także 2 pacjentów F/RF i 1 chorego F/G

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*

27.9.4.15 Badanie *Burgel 2021*Tabela 307. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Burgel 2021*.

<i>Burgel 2021</i>						
Metodyka						
Rodzaj badania	Prospektywne badanie kohortowe		Okres obserwacji	med. 84 (IQR: 70; 104; zakres: 16-209)		
Skala NICE	7/8		Klasyfikacja AOTMiT	IVA		
Liczba ośrodków	47 (Francja)		Sponsor	<i>Vaincre la Mucoviscidose, Fondation Sauver la Vie, Universite Paris Descartes; Filiere Maladies Rares Muco-CFTR i Legs Pascal Bonnet</i>		
Analiza statystyczna	Dane prezentowano jako %, medianę (IQR) lub średnią (95% CI). Przyjęto poziomo istotności statystycznej $p < 0,05$.					
Interwencja i komparatory	<p>Ocenianą interwencję stanowiła terapia trójlekowa ELX/TEZ/IVA+IVA; oceniano okres po rozpoczęciu leczenia do okresu sprzed rozpoczęcia leczenia.</p> <p>ELX (200 mg raz dziennie)/TEZ (100 mg raz dziennie)/IVA(150 mg co 12h)+IVA. Dawkowanie to stosowano u 230 chorych – w przypadku 15 konieczna była redukcja dawek z powodu interakcji między lekami (n = 10), występującej wcześniej choroby wątroby (n = 3) i z innych przyczyn (n = 2).</p> <p><u>Leczenie współtowarzyszące</u>: pacjenci najczęściej wyjściowo stosowali wziewne antybiotyki (75,6%), azytromycynę (69,8%) i dornazę alfa (53,9%). Ponadto 44,1% pacjentów wymagała długookresowej terapii tlenowej, 28,6% nieinwazyjnej wentylacji, a 17,6% żywienia dojelitowego.</p>					
Populacja						
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci, którzy otrzymali ELX/TEZ/IVA+IVA w ramach programu wczesnego dostępu, który prowadzi <i>Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé</i> Kryteria włączenia do programu wczesniejszego dostępu obejmowały: wiek ≥ 12 lat, obecność delecji F508 (F508del) przynajmniej jednej kopii genu <i>CFTR</i>, zaawansowana choroba płuc definiowana jako ppFEV1 $< 40\%$ i/lub trwająca ocena pod kątem przeszczepienia płuc 					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano 					
Charakterystyka populacji	Liczba kobiet (%)	Mediana wieku (IQR) [lata]	Liczba homozygot F/F (%)	Niewydolność trzustki (%)	Mediana początkowej wartości ppFEV1 (SD) [%]	Mediana wyjściowego BMI (SD) [kg/m ²]
N = 245	110 (45,0%)	31 (24; 38)	100 (40,8%)	234 (95,5%)	29 (24; 34)	19 (18; 21)
Przeptyw chorych	Skryning		Uzyskanie początkowych danych (przed rozpoczęciem leczenia)		Ukończenie badania (uzyskanie wyników po rozpoczęciu leczenia)	
	bd.		245		236	
Wyniki						
Analiza skuteczności	<ul style="list-style-type: none"> Średnia zmiana ppFEV1 [p.p.] wyniosła w populacji ogólnej badania 15,1 (95% CI: 13,8; 16,4), $p < 0,0001$, wśród pacjentów leczonych wcześniej modulatorami <i>CFTR</i> 15,3 (95% CI: 13,8; 					

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*

Burgel 2021

16,8), $p < 0,0001$, a u chorych nieotrzymujących wcześniej modulatorów CFTR 14,6 (95% CI: 12,0; 17,1), $p < 0,0001$

- Średnia zmiana masy ciała [kg] wyniosła w populacji ogólnej badania 4,2 (95% CI: 3,9; 4,6), $p < 0,0001$, wśród pacjentów leczonych wcześniej modulatorami CFTR 3,4 (95% CI: 2,7; 4,0), $p < 0,0001$, a u chorych nieotrzymujących wcześniej modulatorów CFTR 4,5 (95% CI: 4,1; 4,9), $p < 0,0001$
- Wykazano, że po 3 miesiącach stosowania ELX/TEZ/IVA+IVA odsetki chorych stosujących długookresową terapię tlenową, nieinwazyjną wentylację oraz żywienie dojelitowe uległy znaczniejszej redukcji, odpowiednio z 43,4% do 23,4% ($p < 0,0001$), z 28,1% do 19,8% ($p < 0,001$) i z 18,2% do 10,1% ($p < 0,0001$)
- W momencie rozpoczęcia terapii ELX/TEZ/IVA+IVA 16 pacjentów (6,5%) znajdowało się na liście oczekujących na przeszczepienie z medianą okresu oczekiwania wynoszącą 128 (IQR: 14; 266) dni, a kolejnych 37 pacjentów (15,1%) było rozważanych jako kandydaci do włączenia do procedury transplantacyjnej w ciągu kolejnych 3 miesięcy. W momencie zakończenia obserwacji badania, tylko 2 pacjentów otrzymało przeszczepienie. 11 (73%) pacjentów z 15, którzy byli na liście oczekującej została z niej usunięta, a 36 (97%) z 37 pacjentów, którzy byli rozważani jako kandydaci do przeszczepienia na początku badania, nie spełniało dłużej kryteriów klinicznej ciężkości choroby wymaganych do przeszczepienia płuc

- Wśród najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które oceniono jako potencjalnie związane ze stosowanym leczeniem, znalazły się: miejscowa wysypka skórna (7,2%), uogólniona wysypka skórna (3,8%), ból głowy (4,2%), objawy żołądkowo-jelitowe (10,2%) oraz ból mięśni (4,7%). AEs były ogólnie łagodne i większość pacjentów kontynuowała terapię, choć u 14 pacjentów nastąpiło tymczasowe wstrzymanie podawania ELX/TEZ/IVA+IVA (większość z powodu wysypki)

Analiza bezpieczeństwa

- Zwiększenie aktywności ALT o więcej niż $3 \times$ GGN stwierdzono u 2,5% pacjentów, w tym u 2 chorych wynosiły one więcej niż $5 \times$ GGN; zwiększenie aktywności AST o więcej niż $3 \times$ GGN stwierdzono u 0,8% chorych; żaden pacjent ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych nie miał wcześniej marskości wątroby i żadnego nie były one powodem przerwania lub zakończenia prowadzonej terapii
- Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej odnotowano u 3,4% chorych – wszyscy byli w stanie kontynuować prowadzoną terapię

Uwagi

- 7 pacjentów nie odbyło wizyty kontrolnej w momencie zbierania danych, a u 2 chorych wykonano przeszczepienie wkrótce po rozpoczęciu terapii – dlatego analizy porównawcze objęły 236 pacjentów
- Z powodu pandemii koronawirusa część zaplanowanych wizyt po 1 i 3 miesiącach terapii nie mogło się odbyć, w związku z tym w badaniu przedstawiono dane spulowane (wykorzystując najlepsze z dostępnych danych) z medianą okresu obserwacji wynoszącym 73 (IQR: 32; 88) dni po rozpoczęciu terapii ELX/TEZ/IVA+IVA

27.9.4.16 Badanie PROMISETabela 308. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania PROMISE.

PROMISE (Nichols 2021 i Nichols 2021a)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie obserwacyjne typu pretest/posttest	Okres obserwacji	6 mies. (zakładany okres obserwacji to 30 mies.)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

PROMISE (Nichols 2021 i Nichols 2021a)

Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	56 (USA)	Sponsor	CF Foundation
Analiza statystyczna	Wyniki kliniczne i zmiany przedstawiono używając statystyk podsumowujących i sparowanych testów t z 95% CI dla każdego analizowanego punktu końcowego.		
Interwencja i komparatory	<p>Ocenianą interwencję stanowiła terapia trójlekowa ELX/TEZ/IVA+IVA; oceniano okres po rozpoczęciu leczenia do okresu sprzed rozpoczęcia leczenia.</p> <p>Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania leków.</p> <p><u>Leczenie współtowarzyszące:</u> pacjenci najczęściej wyjściowo stosowali dornazę alfa (87,2%) i sól hipertoniczną (75,7%).</p>		

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu Chęć i zdolność do przestrzegania harmonogramu badania i innych wymogów protokołu Pacjenci obu płci z diagnozą mukowiscydozy Wiek ≥ 12 lat Mutacje CFTR zgodne ze wskazaniem FDA dla trójlekowej terapii skojarzonej Zamiar przepisania terapii trójlekowej przez lekarza Chęć zachowania postu przez 8 godzin przed każdą wizytą (w przypadku pacjentów karmionych dojelitowe chęć odstawienia tego karmienia przez co najmniej 8 godzin) Zdolność do wykonywania testów i poddania procedur wymaganych w badaniu Włączenie do <i>Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry</i> Stabilność kliniczna bez istotnych zmian zdrowia w ciągu 14 dni przed 1 wizytą
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Stan zdrowia, który w opinii badacza wykluczałby świadomą zgodę, uczyniłby udział w badaniu niebezpiecznym lub mógł komplikować interpretację danych bądź w inny sposób zakłócić osiągnięcie celu badania Zastosowanie dowolnego trójlekowej terapii skojarzonej w ciągu 180 dni przed 1 wizytą Każde ostre zastosowanie antybiotyków (doustnie, wziewnie lub dożylnie) lub ostre zastosowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów w ciągu 14 dni przed 1 wizytą (włącznie z nią) w przypadku objawów obejmujących dolne drogi oddechowe Rozpoczęcie jakiegokolwiek nowej terapii przewlekłej (np. ibuprofen, sól hipertoniczna, azytromycyna czy Orkambi® bądź Symdeko®) Zastosowanie leku w fazie badań w ciągu 28 dni przed 1 wizytą Stosowanie przewlekłych kortykosteroidów (≥ 10 mg prednizonu) w ciągu 28 dni przed 1 wizytą Leczenie zakażenia prątkami niegruźliczymi składające się z 2 antybiotyków (doustnych, dożylnych i/lub wziewnych) w ciągu 28 dni przed 1 wizytą Przeszczepienie płuc lub wątroby w wywiadzie bądź obecność na liście transplantacyjnej

Charakterystyka populacji	Liczba kobiet (%)	Średnia wieku (SD) [lata]	Liczba homozygot F/F (%)	Średnia początkowa wartość ppFEV1 (SD) [%]	Średnie początkowe BMI (SD) [kg/m ²]
N = 489	246 (50,5%)	25,1 (10,7)	236 (48,5%)	80,5 (22,7)	23,1 (4,0)

Przeływ chorych	Skryning	Uzyskanie początkowych danych (przed rozpoczęciem leczenia)	Ukończenie badania (aktywne leczenie w dacie odcięcia danych)
	530	480	462

Główne wyniki

Analiza skuteczności	<ul style="list-style-type: none"> Średnia zmiana domeny oddechowej CFQ-R (95% CI) – populacja ogólna: 20,39 (18,28; 22,50)
-----------------------------	--

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

PROMISE (Nichols 2021 i Nichols 2021a)

- Średnia zmiana domeny oddechowej CFQ-R (95% CI) – pacjenci po IVA: 18,52 (7,63; 29,40)
- Średnia zmiana domeny oddechowej CFQ-R (95% CI) – pacjenci po dwóch lekach: 18,22 (15,22; 21,22)
- Średnia zmiana domeny oddechowej CFQ-R (95% CI) – pacjenci bez wcześniejszych modulatorów CFTR: 22,51 (19,47; 25,54)
- Średnia zmiana ppFEV1 [p.p.] (95% CI) – populacja ogólna: 9,76 (95% CI: 8,76; 10,76)
- Średnia zmiana ppFEV1 [p.p.] (95% CI) – pacjenci po IVA: 6,14 (95% CI: 3,34; 8,94)
- Średnia zmiana ppFEV1 [p.p.] (95% CI) – pacjenci po dwóch lekach: 9,21 (95% CI: 7,76; 10,66)
- Średnia zmiana ppFEV1 [p.p.] (95% CI) – pacjenci bez wcześniejszych modulatorów CFTR: 10,84 (95% CI: 9,32; 12,35)
- Średnia zmiana ppFVC [p.p.] (95% CI) – populacja ogólna: 6,93 (95% CI: 6,03; 7,83)
- Średnia zmiana ppFVC [p.p.] (95% CI) – pacjenci po IVA: 3,85 (95% CI: 1,27; 6,44)
- Średnia zmiana ppFVC [p.p.] (95% CI) – pacjenci po dwóch lekach: 6,71 (95% CI: 5,43; 7,99)
- Średnia zmiana ppFVC [p.p.] (95% CI) – pacjenci bez wcześniejszych modulatorów CFTR: 7,60 (95% CI: 6,20; 9,00)
- Średnia zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie [mmol/l] (95% CI) – populacja ogólna: -41,70 (95% CI: -43,80; -39,60)
- Średnia zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie [mmol/l] (95% CI) – pacjenci po IVA: -23,92 (95% CI: -31,03; -16,81)
- Średnia zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie [mmol/l] (95% CI) – pacjenci po dwóch lekach: -43,40 (95% CI: -46,38; -40,41)
- Średnia zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie [mmol/l] (95% CI) – pacjenci bez wcześniejszych modulatorów CFTR: -43,15 (95% CI: -46,21; -40,09)
- Średnia zmiana BMI [kg/m²] (95% CI) – populacja ogólna: 1,24 (95% CI: 1,05; 1,44)
- Średnia zmiana BMI [kg/m²] (95% CI) – pacjenci po IVA: 1,28 (95% CI: 0,47; 2,09)
- Średnia zmiana BMI [kg/m²] (95% CI) – pacjenci po dwóch lekach: 1,17 (95% CI: 0,89; 1,44)
- Średnia zmiana BMI [kg/m²] (95% CI) – pacjenci bez wcześniejszych modulatorów CFTR: 1,31 (95% CI: 1,01; 1,61)
- Średnia zmiana BMI [z-score] (95% CI) – populacja ogólna: 0,30 (95% CI: 0,22; 0,37)
- Średnia zmiana BMI [z-score] (95% CI) – pacjenci po IVA: 0,20 (95% CI: -0,06; 0,45)
- Średnia zmiana BMI [z-score] (95% CI) – pacjenci po dwóch lekach: 0,23 (95% CI: 0,14; 0,31)
- Średnia zmiana BMI [z-score] (95% CI) – pacjenci bez wcześniejszych modulatorów CFTR: 0,37 (95% CI: 0,24; 0,50)

Analiza bezpieczeństwa

- Nie przedstawiono

Uwagi

- Z 487 pacjentów włączonych 7 wycofano bez rozpoczęcia terapii ELX/TEZ/IVA+IVA (3 wskazywało na problemy uzyskania recepty przed terminem, 2 na nieokreśloną trudność w uzyskaniu leku w czasie a 2 postanowiło zrezygnować z udziału w badaniu), a więc to leczenie wdrożono u 480 chorych, z czego 18 pacjentów wycofano po rozpoczęciu terapii (u 13 pacjentów była to decyzja uczestnika, w przypadku 2 chorych odnotowano zgon, a inne powody wystąpiły u 3 pacjentów), którą kontynuowało 462 pacjentów
- W niniejszej tabeli jako główne wyniki przedstawiono zmiany po 6 miesiącach
- Pacjenci po dwóch lekach oznaczają chorych stosujących w ciągu 90 dni przed pomiarami wyjściowymi LUM/IVA lub TEZ/IVA

27.9.4.17 Badanie Pallenberg 2021

Tabela 309. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Pallenberg 2021.

Pallenberg 2021					
Metodyka					
Rodzaj badania	Prospektywne badanie obserwacyjne typu pretest/posttest		Okres obserwacji	bd.	
Skala NICE	6/8		Klasyfikacja AOTMiT	IVA	
Liczba ośrodków	1 (Niemcy)		Sponsor	Federal Ministry of Education and Research	
Analiza statystyczna	Przedstawiono statystyki opisowe.				
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.				
Populacja					
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 12 lat Stwierdzenie genotypu F508del/F508del (F/F) lub genotyp F508del/MF (F/MF) 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Nie przedstawiono 				
Charakterystyka populacji	Liczba mężczyzn (%)	Średnia wieku (SD) [lata]	Liczba homozygot F/F (%)	Średnia początkowa wartość ppFEV1 (SD) [%]	Średnie początkowe BMI (SD) [kg/m ²]
N = 24	11 (45,8%)	20,5 (10,1)	10 (41,7%)	87,6 (18,6)	19,6 (3,3)
Przeływ chorych	Skryning	Uzyskanie początkowych danych (przed rozpoczęciem leczenia)		Ukończenie badania (uzyskanie wyników po rozpoczęciu leczenia)	
	bd.	24		24	
Główne wyniki					
<u>Analiza skuteczności</u>	Wartość początkowa (SD) vs wartość końcowa (SD) <ul style="list-style-type: none"> ppFEV1 [%]: 87,6 (18,6) vs 104,9 (18,3) BMI [kg/m²]: 19,6 (3,3) vs 20,5 (3,1) Stężenie jonów chlorkowych w pocie [mmol/l]: 99,2 (9,5) vs 46,0 (16,9) 				
<u>Analiza bezpieczeństwa</u>	<ul style="list-style-type: none"> Nie przedstawiono 				
Uwagi					
<ul style="list-style-type: none"> Wartości przedstawione jako główne wyniki obliczono na podstawie dostępnych danych 					

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

27.9.4.18 Badanie Westhölter 2022

Tabela 310. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Westhölter 2022.

Westhölter 2022					
Metodyka					
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne, typu pretest/postest		Okres obserwacji	4 tyg.	
Skala NICE	5/8		Klasyfikacja AOTMiT	IVA	
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (Niemcy)		Sponsor	DFG-supported clinician scientist program i Mukoviszidose e.V.	
Analiza statystyczna	Przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$. Dla danych parametrycznych wykorzystano test t studenta, a dla danych nieparametrycznych test Mann-Whitneya U lub Kruskala-Wallis.				
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.				
Populacja					
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Chorzy z mukowiscydozą Leczeni ELX/TEZ/IVA+IVA w okresie marca-października 2020 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Nie przedstawiono 				
Charakterystyka populacji	Liczba mężczyzn (%)	Średnia wieku (SD) [lata]	Liczba homozygot F/F (%)	Średnia początkowa wartość ppFEV1 (SD) [%]	Średnie początkowe BMI (SD) [kg/m ²]
N = 25	17 (68%)	35,56 (12,75)	4 (16%)	30,80 (6,87)	19,41 (2,44)
Przeływ chorych	Skryning	Uzyskanie początkowych danych (przed rozpoczęciem leczenia)		Ukończenie badania (uzyskanie wyników po rozpoczęciu leczenia)	
	bd.	25		25	
Główne wyniki					
Analiza skuteczności	Wartość początkowa (SD) vs wartość końcowa (SD), p <ul style="list-style-type: none"> ppFEV1 [%]: 30,80 (6,87) vs 40,28 (11,57), $p < 0,001$ BMI [kg/m²]: 19,41 (2,44) vs 20,19 (2,82), $p = 0,002$ Stężenie jonów chlorkowych w pocie [mmol/l]: 107,04 (12,64) vs 61,92 (16,04), $p < 0,001$ 				
Analiza bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> Nie przedstawiono 				
Uwagi					
<ul style="list-style-type: none"> W badaniu przeprowadzono porównanie profilu sfingolipidów osocza w porównaniu do zdrowych ochotników, ale taka ocena nie stanowiła punktu końcowego niniejszej analizy 					

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

27.9.4.19 Badanie *Sosinski 2021*Tabela 311. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Sosinski 2021*.

<i>Sosinski 2021</i>				
Metodyka				
Rodzaj badania	Prospektywne badanie obserwacyjne, typu pretest/postest		Okres obserwacji	201,79 (SD: 197,97) dnia
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA	
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (USA)		Sponsor	bd.
Analiza statystyczna	W ramach analizowanych w niniejszym raporcie punktów końcowych przedstawiono statystyki opisowe.			
Interwencja i komparatory	Ocenianą interwencję stanowiła terapia trójlekowa ELX/TEZ/IVA+IVA; oceniano okres po rozpoczęciu leczenia do okresu sprzed rozpoczęcia leczenia. Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania leków. Średnia długość terapii wyniosła 149,71 (SD: 81,17).			
Populacja				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Chorzy z mukowiscydozą W próbie nie przedstawiono informacji na temat genotypu chorych, jednak założono, że skoro otrzymali oni ELX/TEZ/IVA+IVA po zatwierdzeniu go przez FDA w USA, musieli spełnić kryteria włączenia do takiej terapii, czyli obecność delekcji F508 (F508del) przynajmniej jednej kopii genu <i>CFTR</i> 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Nie przedstawiono 			
Charakterystyka populacji	Średni wiek [lata]	Liczba homozygot F/F (%)	Średnia początkowa wartość ppFEV1 (SD) [%]	Średnie początkowe BMI (SD) [kg/m ²]
N = 24	32,50	bd.	50,21 (17,8)	22,14 (3,44)
Przeptyw chorych	Skryning	Uzyskanie początkowych danych (przed rozpoczęciem leczenia)	Ukończenie badania (uzyskanie wyników po rozpoczęciu leczenia)	
	bd.	24	24	
Główne wyniki				
<u>Analiza skuteczności</u>	Wartość początkowa (SD) vs wartość końcowa (SD), zmiana (SD) <ul style="list-style-type: none"> ppFEV1 [%]: 50,21 (17,8) vs 65,86 (18,73), 15,65 (11,8) [p.p.], p < 0,0001 ppFVC [%]: 71,83 (20,0) vs 81,95 (18,36), 10,12 (10,64) [p.p.], p < 0,0001 BMI [kg/m²]: 22,14 (3,44) vs 23,63 (3,31), 1,49 (1,53), p < 0,0001 Liczba zastrzeżeń na rok: 2,63 vs 2,45, -0,17 			
<u>Analiza bezpieczeństwa</u>	<ul style="list-style-type: none"> Nie przedstawiono 			
Uwagi				
<ul style="list-style-type: none"> W badaniu przeprowadzono analizę niszy mikrobiomowej, ale taka ocena nie stanowiła punktu końcowego niniejszej analizy 				

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*

27.9.4.20 Badanie Scully 2021

Tabela 312. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Scully 2021.

Scully 2021				
Metodyka				
Rodzaj badania	Prospektywne badanie obserwacyjne, typu pretest/postest		Okres obserwacji	W ocenie parametrów związanych z glikemią okres obserwacji wyniósł med. 7,1 (zakres: 3-11) mies.
Skala NICE	6/8		Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	1 (USA)		Sponsor	<i>Pediatric Endocrine Society Rising Star Award</i> i <i>NIH NIDDK T32 (5T32DK007699)</i>
Analiza statystyczna	Ocenę parametrów klinicznych przed i po zastosowaniu ELX/TEZ/IVA+IVA przeprowadzono z wykorzystaniem testu Wilcozona rangowanych znaków.			
Interwencja i komparatory	Ocenianą interwencję stanowiła terapia trójlekowa ELX/TEZ/IVA+IVA; oceniano okres po rozpoczęciu leczenia do okresu sprzed rozpoczęcia leczenia. Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania leków.			
Populacja				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dorośli pacjenci z mukowiscydozą, którzy planowali rozpoczęcie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA ▪ Obecność delekcji F508 (F508del) przynajmniej jednej kopii genu <i>CFTR</i> 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cięża ▪ Wiek < 18 lat i > 70 lat 			
Charakterystyka populacji	Średni wiek (SE) [lata]	Liczba homozygot F/F (%)	Średnia początkowa wartość ppFEV1 (SE) [%]	Średnie początkowe BMI (SE) [kg/m ²]
N = 34	30,6 (1,5)	15 (44%)	75 (4)	23,8 (0,6)
Przeływ chorych	Skryning	Uzyskanie początkowych danych (przed rozpoczęciem leczenia)	Ukończenie badania (uzyskanie wyników po rozpoczęciu leczenia)	
	bd.	34	23	
Główne wyniki				
<u>Analiza skuteczności</u>	Wartość początkowa (SE) vs wartość końcowa (SE), p <ul style="list-style-type: none"> ▪ ppFEV1 [%]: 79 (5) vs 91 (5), p < 0,0001 ▪ ppFVC [%]: 92 (4) vs 99 (5), p = 0,0005 ▪ BMI [kg/m²]: 24,1 (0,7) vs 24,5 (0,7), p = 0,240 ▪ Masa ciała [kg]: 66,9 (2,4) vs 69,6 (2,6), p = 0,123 ▪ U żadnego chorego nie stwierdzono hospitalizacji ani zaostrzenia mukowiscydozy podczas 3 miesięcy poprzedzających wizytę końcową 			
<u>Analiza bezpieczeństwa</u>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie przedstawiono 			

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*

Scully 2021

Uwagi

- W badaniu przeprowadzono również analizę parametrów metabolicznych, ale taka ocena nie stanowiła punktu końcowego niniejszej analizy
- Analiza została przeprowadzona tylko dla pacjentów, którzy odbyli końcową wizytę (n = 23) – 10 pacjentów zostało utraconych z obserwacji lub nie było w stanie dokończyć udziału w badaniu wirtualnie, a 1 chory zmarł podczas okresu obserwacji z powodu niezwiązanych z leczeniem powikłań płucnych

27.9.4.21 Badanie Petersen 2021

Tabela 313. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Petersen 2021.

Petersen 2021				
Metodyka				
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne, typu pretest/posttest	Okres obserwacji	śr. 12,2 mies. (SD: 2,5)	
Skala NICE	5/8	Klasyfikacja AOTMIT	IVA	
Liczba ośrodków	1 (USA)	Sponsor	NIH	
Analiza statystyczna	Wpływ genotypu na zmienne ciągle charakterystyki wyjściowe oceniono za pomocą dwustronnych testów t studenta.			
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. Średni okres między wizytą początkową, a rozpoczęciem terapii wyniósł 26 (SD: 39) dni.			
Populacja				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dorośli pacjenci leczeni ELX/TEZ/IVA+IVA w <i>Washington University Cystic Fibrosis Adult Care Center</i> 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ciąża w roku poprzedzającym lub po rozpoczęciu terapii ELX/TEZ/IVA+IVA ▪ Przeszczepienie płuc w roku poprzedzającym lub po rozpoczęciu terapii ELX/TEZ/IVA+IVA ▪ Stosowanie leków w fazie badań klinicznych ▪ Udokumentowany <i>non-adherence</i> na terapię ELX/TEZ/IVA+IVA ▪ Dostępność danych na temat masy ciała dla < 3 miesięcy przed 1 kwietnia 2021 			
Charakterystyka populacji	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba homozygot F/F (%)	Średnia początkowa wartość ppFEV1 (SD) [%]	Średnie początkowe BMI (SD) [kg/m ²]
N = 134	33,6 (10,6)	78 (58%)	57,9 (24,1)	23,6 (5,2)
Przepływ chorych	Skryning	Uzyskanie początkowych danych (przed rozpoczęciem leczenia)	Ukończenie badania (uzyskanie wyników po rozpoczęciu leczenia)	
	bd.	163	134	
Główne wyniki				
Analiza skuteczności	Wartość początkowa (95% CI) vs wartość końcowa (95% CI), średnia zmiana, p			

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Petersen 2021

- ppFEV1 [%/rok]: bd. vs bd., 7,81 (6,39; 0,23), $p < 0,0001$
- BMI [kg/m²]: 23,6 (22,7; 24,4) vs 25,2 (24,3; 26,2), 1,65 (1,37; 1,93), $p < 0,05$
- BMI [kg/m²/rok]: 0,16 (-0,12; 0,45) vs 1,64 (1,36; 1,92), 1,47 (1,08; 1,87), $p < 0,0001$
- Masa ciała [kg]: 66,0 (63,2; 68,9) vs 70,6 (67,6; 73,6), 4,55 (3,79; 5,31), $p < 0,05$
- Masa ciała [kg/rok]: 0,11 (-0,81; 1,03) vs 4,60 (3,67; 5,52), 4,43 (3,14; 5,36), $p < 0,0001$
- Masa ciała [kg/rok] – chorzy wcześniej stosujący modulatory CFTR: 0,29 (-0,07; 0,65) vs 1,50 (1,13; 1,86), 1,21 (0,70; 1,72), $p < 0,0001$
- Masa ciała [kg/rok] – chorzy wcześniej niestosujący modulatorów CFTR: -0,03 (-0,47; 0,42) vs 1,85 (1,41; 2,30), 1,88 (1,25; 2,51), $p < 0,0001$

Analiza bezpieczeństwa

- Nie przedstawiono

Uwagi

- Aby uwzględnić różnice w precyzji czasu trwania okresu obserwacji zmiany przedstawiono w ujęciu rocznym, poprzez podzielenie średnich zmian przez liczbę dni stosowania ELX/TEZ/IVA+IVA i pomnożenie wyniku przez 365
- W badaniu przeprowadzono również analizę parametrów kardiometabolicznych, ale taka ocena nie stanowiła punktu końcowego niniejszej analizy

27.9.4.22 Badanie FitzMaurice 2022Tabela 314. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania FitzMaurice 2022.

FitzMaurice 2022			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne typu pretest/posttest	Okres obserwacji	śr. 189 (SD: 102) dni
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (Wielka Brytania)	Sponsor	Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych
Analiza statystyczna	Przyjęto poziom istotności statystycznej dwustronny wynoszący $p < 0,05$. Opisowe statystyki z rozkładem normalnym prezentowano jako średnią i SD. Nie przeprowadzono oficjalnej analizy mocy statystycznej.		
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.		
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci uwzględnieni w próbie <i>DYNAMIC-CF</i>, którzy mieli wykonaną dynamiczną radiografię klatki piersiowej (DCR) przed i po rozpoczęciu leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA 		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci, których FEV1 w okresie przed rozpoczęciem leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA był istotnie różny ($\pm > 10\%$) ▪ Chorzy w podgrupie oceny zaostżeń w badaniu <i>DYNAMIC-CF</i> ▪ Chorzy, którzy przeszli ocenę DCR mniej niż 28 dni po rozpoczęciu terapii ELX/TEZ/IVA+IVA ▪ Pacjenci z zaostżeniem płucnym podczas ich ponownego DCR 		

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

FitzMaurice 2022					
<ul style="list-style-type: none"> Przerwanie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA przed ponownym DCR 					
Charakterystyka populacji	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba homozygot F/F (%)	Średnia początkowa wartość ppFEV1 (SD) [%]	Średnie początkowe BMI (SD) [kg/m ²]	
N = 24	27 (6)	14 (58%)	60,6 (18,1)	22,8 (3,24)	
Przeptyw chorych	Skryning	Uzyskanie początkowych danych (przed rozpoczęciem leczenia)	Ukończenie badania (uzyskanie wyników po rozpoczęciu leczenia)		
	154	24	24		
Główne wyniki					
<u>Analiza skuteczności</u>	Wartość początkowa (SD) vs wartość końcowa (SD), p				
	<ul style="list-style-type: none"> ppFEV1 [%]: 60,6 (18,1) vs 73,2 (22,2), p < 0,001 FEV1 [l]: 2,2 (0,82) vs 2,6 (0,91), p < 0,001 ppFVC [%]: 76,8 (15,7) vs 87,7 (14,8), p < 0,001 FVC [l]: 3,4 (1,04) vs 3,7 (0,9), p < 0,001 FEV1/FVC: 67,2 (14,1) vs 70,5 (14,3), p = 0,007 BMI [kg/m²]: 22,8 (3,24) vs 24,6 (3,86), p < 0,001 Masa ciała [kg]: 64 (11) vs 70 (4) 				
	<u>Analiza bezpieczeństwa</u>				
	<ul style="list-style-type: none"> Nie przedstawiono 				
	Uwagi				
	<ul style="list-style-type: none"> W badaniu przeprowadzono również analizę za pomocą dynamicznej radiografii klatki piersiowej, ale taka ocena nie stanowiła punktu końcowego niniejszej analizy Do badania <i>DYNAMI-CF</i> włączono 154 chorych, z czego wykluczono 130 (20 z powodu zaostrzeń w czasie DCR, 109 z powodu braku wykonania DCR przed i/lub po wdrożeniu terapii ELX/TEZ/IVA+IVA oraz 1 z DCR wykonanym < 28 dni po rozpoczęciu wspomnianego leczenia) 				

27.9.4.23 Badanie Martin 2022

Tabela 315. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Martin 2022.

Martin 2022			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie obserwacyjne typu pretest/posttest	Okres obserwacji	mediana: 363 (zakres: 25-442) dni; 12 mies.
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	47 (Francja)	Sponsor	<i>Vaincre la Mucoviscidose, Fondation Sauver la Vie (Université Paris Descartes), Filière Maladies Rares Muco-CFTR i Legs Pascal Bonnet</i>

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Martin 2022

Analiza statystyczna	Dane prezentowano w postaci % (n), median (IQR) lub średnich (95% CI lub SD). Ocenę parametrów klinicznych przed i po zastosowaniu ELX/TEZ/IVA+IVA przeprowadzono z wykorzystaniem testu Wilcoxon'a rangowanych znaków. Przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$.
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. <u>Leczenie współtowarzyszące</u> : pacjenci najczęściej wyjściowo stosowali azytromycynę (70,8%), wziewne antybiotyki (67,7%) i dornazę alfa (66,2%).

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci z ośrodków CF we Francji, którzy otrzymywali ELX/TEZ/IVA+IVA w ramach programu wcześniejszego dostępu ▪ Kryteria włączenia do programu wcześniejszego dostępu obejmowały: wiek ≥ 12 lat, obecność delecji F508 (F508del) przynajmniej jednej kopii genu <i>CFTR</i>, zaawansowana choroba płuc definiowana jako ppFEV1 $< 40\%$ i/lub trwająca ocena pod kątem przeszczepienia płuc ▪ Kandydaci do przeszczepienia płuc (zdefiniowani jako umieszczeni na liście transplantacyjnej lub rozważani do włączenia na nią w ciągu 3 miesięcy)
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie przedstawiono

Charakterystyka populacji	Mediana wieku (IQR) [lata]	Liczba homozygot F/F (%)	Mediana początkowej wartości ppFEV1 (IQR) [%]	Mediana początkowej wartości BMI (IQR) [kg/m ²]
N = 65	32 (25; 39)	29 (44,6%)	25 (21; 30)	18,7 (17,3; 21,2)
Przeływ chorych	Skryning	Uzyskanie początkowych danych (przed rozpoczęciem leczenia)	Ukończenie badania (uzyskanie wyników po rozpoczęciu leczenia)	
	bd.	65	65	

Główne wyniki

Analiza skuteczności	<p>mediana wartości początkowej (IQR) vs wartość końcowa (IQR), średnia zmiana, p</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ppFEV1 [%]: 25 (21, 29) vs bd., 16,3 [p.p.], $p < 0,001$ ▪ masa ciała [kg]: 51 (45; 62) vs 60 (55,9; 70), 7,4 (95% CI: 6,3; 8,5), $p < 0,0001$ ▪ BMI [kg/m²]: 18,7 (17,3; 21,2) vs 21,4 (20,6; 24,3), 2,6 (95% CI: 2,2; 3,0), $p < 0,0001$ ▪ Dożylne antybiotyki: 59/63 (93,7%) w ciągu 12 mies. poprzedzających terapię ELX/TEZ/IVA+IVA, a po jej rozpoczęciu 23/63 (36,5%), $p < 0,0001$; średnia liczba tych leków/pacjenta/rok wyniosła 73,3 (62,1), a po rozpoczęciu leczenia 11,1 (SD: 24,4), $p < 0,0001$ (redukcja o 86%) ▪ Niezaplanowane hospitalizacje: 57/63 (90,5%) w ciągu 12 mies. poprzedzających terapię ELX/TEZ/IVA+IVA, a po jej rozpoczęciu 20/63 (31,8%), $p < 0,0001$; średnia liczba dni hospitalizacji/pacjenta/rok wyniosła 28,7 (SD: 20,4), a po rozpoczęciu leczenia 2,5 (SD: 5,0), $p < 0,0001$ (redukcja o 91%) ▪ Odsetki chorych wymagających długookresowej terapii tlenowej, nieinwazyjnej wentylacji oraz żywienia dojelitowego po roku leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA zmniejszyły się odpowiednio z 73,0% do 30,0% ($p < 0,0001$), z 52,4% do 20,0% ($p < 0,0001$) i z 23,1% do 4,8% ▪ Przed rozpoczęciem terapii ELX/TEZ/IVA+IVA na liście transplantacyjnej znajdowało się 25,4% pacjentów, a 74,6% chorych było rozważanych jako kandydaci do umieszczenia na niej; po roku
-----------------------------	---

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Martin 2022	
	od wdrożenia tej terapii już tylko 4% chorych znajdowało się na liście transplantacyjnej, podczas gdy 96,0% pacjentów nie spełniało już kryteriów kwalifikacji do przeszczepienia płuc
Analiza bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zdarzenia niepożądane były na ogół łagodne i przemijające ▪ Wszyscy chorzy kontynuowali prowadzoną terapię do momentu ekstrakcji danych lub przeszczepienia ▪ Główne AEs: miejscowa wysypka (9,2%), uogólniona wysypka (4,6%), ból głowy (6,2%), objawy żołądkowo-jelitowe (10,7%) i bóle mięśni (7,7%) ▪ Nie zaobserwowano zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych ponad 3 × GGN ▪ U jednego chorego (1,5%*) z występującą przed badaniem marskością wątroby nastąpił wzrost stężenie bilirubiny ponad 4 × GGN ▪ U 2 (3,1%*) nastąpił przejściowy wzrost poziomu fosfokinazy kreatynowej (5-10 × GGN)
Uwagi	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ brak

27.9.4.24 Badanie Stylemans 2022

Tabela 316. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Stylemans 2022.

Stylemans 2022				
Metodyka				
Rodzaj badania	Prospektywne badanie obserwacyjne, typu pretest/posttest		Okres obserwacji	3 mies.
Skala NICE	6/8		Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	1 (Belgia)		Sponsor	bd.
Analiza statystyczna	Do wykrycie różnic w wynikach między danymi punktami końcowymi wykorzystano test Friedmana.			
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.			
Populacja				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dane z <i>UZ Brussel adult CF center database</i> (od grudnia 2019 do listopada 2020) ▪ Dorośli chorzy z mukowiscydozą i genotypem F/F lub F/MF, którzy byli leczeni ELX/TEZ/IVA+IVA w ramach fazy wydłużonej VX19-445-115 lub w ramach programu leczenia potrzeb medycznych (duże obciążenie objawami i ppFEV1 < 30% dla pacjentów F/F i < 40% dla chorych F/MF w momencie skryningu) 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie przedstawiono 			
Charakterystyka populacji	Mediana wieku [lata]	Liczba homozygot F/F (%)	Średnia początkowa wartość ppFEV1 (IQR) [%]	Średnia początkowa wartość ppFVC (IQR) [%]
N = 14	36	9 (64%)	34 (22; 44)	60 (43; 75)

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakafator/tezakafator/iwakafator
+ iwakafator)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Stylemans 2022

Przeływ chorych	Skryning	Uzyskanie początkowych danych (przed rozpoczęciem leczenia)	Ukończenie badania (uzyskanie wyników po rozpoczęciu leczenia)
	bd.	14	14

Główne wyniki

Mediana wartości początkowej (IQR) vs mediana wartości końcowej (IQR), p

Analiza skuteczności	▪ ppFEV1 [%]: 34 (22; 44) vs 43 (35; 61), p < 0,001
	▪ FEV1 [l]: 1,33 (0,71; 1,74) vs 1,60 (1,09; 2,38), p < 0,001
	▪ ppFVC [%]: 60 (43; 75) vs 73 (60; 88), p < 0,001
	▪ FVC [%]: 2,82 (1,61; 3,57) vs 3,56 (2,30; 4,18), p < 0,001
	▪ FEV1/FVC: 0,45 (0,39; 0,61) vs 0,52 (0,42; 0,66), p < 0,001
	▪ ppDL _{CO} [%]: 66 (50; 79) vs 69 (62; 87), p = 0,007
	▪ DL _{CO} [mmol/min/kPa]: 6,40 (3,76; 7,72) vs 6,68 (4,65; 8,45), p = 0,004
	▪ ppK _{CO} [%]: 120 (106; 127) vs 115 (108; 118), p = 0,007
	▪ K _{CO} [mmol/min/kPa]: 1,88 (1,59; 1,99) vs 1,75 (1,66; 1,83), p = 0,008
	▪ ppRV [%]: 189 (171; 214) vs 175 (153; 199), p < 0,001
	▪ RV [l]: 3,12 (2,87; 4,13) vs 2,99 (2,41; 3,33), p < 0,001
	▪ ppTLC [%]: 95 (84; 101) vs 98 (90; 110), p > 0,1
	▪ TLC [l]: 5,53 (4,70; 7,07) vs 5,77 (4,80; 7,84), p > 0,1
▪ RV/TLV [%]: 0,58 (0,52; 0,67) vs 0,49 (0,45; 0,57), p < 0,001	
▪ Liczba zaostrzeń infekcyjnych spadła z 0,33 do 0,07/miesiąc w ciągu 3 miesięcznego okresu obserwacji	
Analiza bezpieczeństwa	▪ Leczenie było dobrze tolerowane, chociaż 1 (7,1%*) pacjent doznał polekowego uszkodzenia wątroby, potwierdzonej biopsją i musiał przerwać terapię
	▪ Nie stwierdzono przypadków wysypki, a pacjenci nie zgłaszali nasilenia duszności ani kaszlu
	▪ U 1 (7,1%*) chorego stwierdzono zaostrzenie infekcyjne po 2 miesiącach terapii, z całkowitym wyzdrowieniem po 3 miesiącach

Uwagi

- 14 pacjentów spełniło kryteria włączenia: 11 pochodziło z badania VX19-445-115, a 3 z programu leczenia potrzeb medycznych

27.9.4.25 Badanie O'Shea 2020

Tabela 317. 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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

O'Shea 2020											
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 interwencję 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 delekcji F508 (F508del) przynajmniej jednej kopii genu <i>CFTR</i> 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)
Przeływ chorych		Skryning		Uzyskanie początkowych danych			Ukończenie badania				
		bd.		14			14 (11 w przypadku oceny stężenia jonów chlorkowych)				
Wyniki											
		Średnia wartość początkowa (SD)		Średnia wartość końcowa (SD)		Średnia zmiana		Ocena istotności			
ppFEV1 [p.p.]		27,3 (7,3)		36,3 (16,5)				p < 0,0001			
BMI [kg/m²]		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			

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*

O'Shea 2020

- Leczenie było dobrze tolerowane
 - Zespół dystalnej niedrożności jelit: n = 1 (7,1%)
- Analiza bezpieczeństwa**
- Czasowe wstrzymanie leczenia z powodu ostrego uszkodzenia nerek, niezwiązanego z badanym lekiem: n = 1 (7,1%)
 - Nie odnotowano więcej AEs

Uwagi

- Nie podano informacji 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

27.9.4.26 Badanie Douglas 2020Tabela 318. 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.
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 delekcji F508 (F508del) przynajmniej jednej kopii genu <i>CFTR</i> ▪ Rozpoczynanie 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 		

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*

Douglas 2020

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 (%)	Prze-szczenie płuc w historii (%)	Wcześniejsza 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%)
Przeptyw chorych	Skryning (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>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

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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

27.9.4.27 Badanie DiMango 2020

Tabela 319. 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 komponenty	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 delekcji F508 (F508del) przynajmniej jednej kopii genu <i>CFTR</i> 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)
Przeływ 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				
<u>Analiza skuteczności</u>	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:										

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*

DiMango 2020, DiMango 2021

objawy nosowe (<i>rhinologic</i>)	9,7	6,4 (5,0; 7,8)	-3,2	p = 0,000007
objawy pozanosowe (<i>extranasal 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
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 informacje czy badanie było finansowane ze źródeł zewnętrznych
- *DiMango 2020*: ocena wpływu terapii na objawy zatokowo-nosowe
- *DiMango 2021*: ocena wpływu terapii na jakość życia

27.9.4.28 Badanie Martin 2021Tabela 320. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Martin 2021*.

Martin 2021			
Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie ankietowe	Okres obserwacji	med. czasu leczenia: 4,3 (IQR: 3,0; 5,6)
Skala NICE	4/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVC
Liczba ośrodków	bd.	Sponsor	Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych
Analiza statystyczna	Odpowiedzi respondentów kategoryzowano i przedstawiano w postaci histogramów (%). Stosowano też statystyki opisowe.		
Interwencja i komparatory	Ocenianą interwencją stanowiła terapia trójlekowa ELX/TEZ/IVA+IVA. Nie przedstawiono szczegółów dotyczących dawkowania leków, ale podano, że 8,9% chorych otrzymywało go mniej niż 1 miesiąc, 15,8% w okresie 1-3 miesięcy, 66,3% w okresie 3-6 miesięcy, a 8,9% ponad pół roku.		

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Martin 2021			
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 12 lat Chorzy z zaawansowaną mukowiscydozą, którzy byli leczeni ELX/TEZ/IVA+IVA w ramach francuskiego programu wczesnego dostępu 		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano 		
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (IQR) [lata]	Liczba homozygot F/F (%)	Cukrzyca związana z CF
N = 101	35 (28; 41)	39 (38,6%)	50 (49,5%)
Przeływ chorych	Skryning	Uzyskanie początkowych danych (przed rozpoczęciem leczenia)	Ukończenie badania (uzyskanie wyników po rozpoczęciu leczenia)
	bd.	101	101
Główne wyniki			
Analiza skuteczności	<ul style="list-style-type: none"> Respondenci wskazali na szybki wpływ terapii na poprawę objawów ze strony układu oddechowego, jakość snu, ogólne samopoczucie, a także samoocenę fizyczną i zmniejszenie ogólnego obciążenia związanego z leczeniem. Przed zastosowaniem terapii pacjenci odczuwali duże obciążenie innymi terapiami, nasilenie objawów, a także depresję, spowodowaną lękiem przed śmiercią czy koniecznością wykonania przeszczepu. Zastosowanie ELX/TEZ/IVA+IVA doprowadziło u nich do zwiększenia pewności siebie, autonomii oraz planowania długoterminowego. Mały odsetek pacjentów wyraził obawy związane ze zmianami widocznymi na ciele bądź uzależnieniem się od prowadzonej terapii Podsumowując, po rozpoczęciu leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA pacjenci odnotowali szybkie i pozytywne efekty tak zdrowotne, jak i społeczne, która wpłynęły korzystnie na ich jakość życia oraz określanie nowych celów życiowych 		
Analiza bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> Nie przedstawiono 		
Uwagi			
<ul style="list-style-type: none"> Pozostałe mutacje poza F/F określono jako F/inne (60,4%) i nieraportowane (1%) 			

27.9.4.29 Badanie Stapleton 2022

Tabela 321. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Stapleton 2022.

Stapleton 2022			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie opisowe typu pre-test/postest	Okres obserwacji	6-12 miesięcy
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	2 (USA)	Sponsor	Cystic Fibrosis Foundation Grants, National Institute of Health

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Stapleton 2022

grants i
Cystic Fibrosis Foundation Re-
search Development Program

Analiza statystyczna	Założono włączenie 30 pacjentów w celu wykrycia z 80% mocą statystyczną MCID dla ogólnego wyniku kwestionariusza SNOT-22.
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. Mediana dni między pierwszą wizytą, a rozpoczęciem terapii wyniosła 3 (IQR: 1-11).

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci z diagnozą mukowiscydozy z dwóch ośrodków akredytowanych przez Cystic Fibrosis Foundation (University of Pittsburgh i University of North Carolina; chorzy zarówno z kliniki pulmonologicznej, jak i rynologicznej, w zależności od tego, gdzie miała miejsce pierwsza umówiona wizyta) ▪ Wiek ≥ 12 lat ▪ Intencja rozpoczęcia leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA zgodnie z założonym procesem edukacyjnym ▪ Włączenie między listopadem 2019, a marcem 2020 ▪ Nie wymagano wcześniejszej diagnozy przewlekłego zapalenia zatok przynosowych nie była wymagana, gdyż badacze chcieli uchwycić pełny zakres prezentacji tego schorzenia w badanych populacjach, w tym u chorych z objawami łagodnymi, a także pacjentów bez łatwego dostępu do opieki laryngologicznej; kryterium włączenia nie stanowiła również ocena systematycznych zmian w obrębie wcześniej stosowanych terapii, jak i wcześniejsze przestrzeganie zaleceń lekarskich
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przeszczepienie płuc ▪ Leczenie zaostrzeń płucnych lub zatok antybiotykami w ciągu ostatnich 14 dni ▪ Inne, niedawne zmiany w terapii mukowiscydozy ▪ Zakażenie górnych dróg oddechowych w ciągu ostatnich 14 dni

Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba homozygot F/F (%)	Mediana początkowej wartości ppFEV1 (IQR) [%]	Mediana początkowego BMI (IQR) [kg/m ²]
N = 28	28,9 (12-60)	19 (67,9%)	70,5 (58; 103)	23,2 (20,0; 27,4)
Przeływ chorych	Skryning	Uzyskanie początkowych danych (przed rozpoczęciem leczenia)	Ukończenie badania (uzyskanie wyników po rozpoczęciu leczenia)	
	bd.	34	28	

Główne wyniki

Analiza skuteczności	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zmiana wyniku całkowitego kwestionariusza SNOT-22: $> 8,9$, $p < 0,0001$ ▪ Mediana wartości wyjściowej vs końcowej ppFEV1 [%]: 70,5 vs 85,0, $p = 0,0004$ ▪ Mediana wyjściowego vs końcowego całkowitego wyniku Lunda-Mackaya [pkt]: 16 vs 12, $p = 0,0001$ ▪ Mediana wyjściowego vs końcowego całkowitego wyniku Lunda-Kennedy'ego [pkt]: 6,0 vs 2, $p = 0,0002$ ▪ Mediana wartości wyjściowego vs końcowego stężenie jonów chlorkowych w pocie [mmol/l]: 92,5 vs 43,5, $p < 0,0001$ ▪ Mediana wartości wyjściowej vs końcowej BMI [kg/m²]: 23,2 vs 24,0, $p = 0,0048$ ▪ Wartość percentyla BMI uległa zwiększeniu z 53 (IQR: 47; 69) do 58 i zmiana ta była znamienna ($p = 0,047$)
-----------------------------	---

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Miller 2022			
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z bazy <i>IBM MarketScan Research Databases for Commercial Claims and Medicare Supplemental</i>, którzy otrzymywali ELX/TEZ/IVA+IVA przed 1 grudnia 2019 r., co zapewniało 15 tyg. okres obserwacji 		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano 		
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]		
N = 389	26 (12-77)		
Przebieg chorych	Skryning	Uzyskanie początkowych danych (przed rozpoczęciem leczenia)	Ukończenie badania (uzyskanie wyników po rozpoczęciu leczenia)
	bd.	389	389
Główne wyniki			
Analiza skuteczności	<ul style="list-style-type: none"> Po 15-tygodniowym okresie stosowania ELX/TEZ/IVA+IVA odnotowano średnio o 3,51 (95% CI: -4,55,-2,47) mniej wizyt lekarskich w różnych lokalizacjach, o 2,5 (95% CI: -3,31;-1,78) mniej dni z wizytą u lekarza, o 0,16 (95% CI: -0,22;-0,10) mniej przyjęć do szpitala, o 0,62 (95% CI: -0,93;-0,31) mniej dni z wizytą związaną z zakażeniem, o 0,62 (95% CI: -0,81;-0,43) mniej dni w z wizytami ambulatoryjnymi z przepisaniem antybiotyku, o 0,78 (95% CI: -1,03;-0,54) mniej przepisanych różnych antybiotyków, a także o 16,08 (95% CI: -22,5;-9,66) mniej dni, w których pacjenci dostawali antybiotyki 		
Analiza bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> Nie przedstawiono 		
Uwagi			
<ul style="list-style-type: none"> W badaniu zestawiono także dane chorych stosujących ELX/TEZ/IVA+IVA do pacjentów włączonych także do bazy <i>IBM MarketScan Research Databases for Commercial Claims and Medicare Supplemental</i>, którzy nie otrzymywali takiej terapii. W przypadku tych drugich nie odnotowano podobnego zmniejszenia zużycia zasobów medycznych i stosowania antybiotyków, co w grupie pacjentów leczonych ELX/TEZ/IVA+IVA 			

27.9.4.32 Badanie Gabillard-Lefort 2022

Tabela 324. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Gabillard-Lefort 2022.

Gabillard-Lefort 2022			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie opisowe typu pre-test/posttest	Okres obserwacji	3 mies.
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMIT	IVA
Liczba ośrodków	2 (Irlandia)	Sponsor	bd.
Analiza statystyczna	Przyjęto poziom istotności statystycznej dwustronny wynoszący $p < 0,05$. Do porównania okresu przed i po zastosowaniu terapii ELX/TEZ/IVA+IVA dla danych sparowanych stosowano test znakowanych rang Wilcoxon.		

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Gabillard-Lefort 2022

Interwencja i komparatory Ocenianą interwencję stanowiła terapia trójlekowa ELX/TEZ/IVA+IVA; oceniano wyniki uzyskiwane przez pacjentów po 3 miesiącach terapii w porównaniu do wyników początkowych. Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania leków.

Populacja

Kryteria włączenia	▪ Chorzy z mukowiscydozą z <i>Beaumont Hospital Cystic Fibrosis Clinic</i> , którzy byli leczeni ELX/TEZ/IVA+IVA			
Kryteria wykluczenia	▪ Nie zdefiniowano			
Charakterystyka populacji	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba homozygot F/F (%)	Średnia początkowa wartość ppFEV1 (SD) [%]	Średnie początkowe BMI (SD) [kg/m ²]
N = 23	29,1 (6,6)	16 (70%)	43,1 (16,6)	22,2 (2,3)
Przeływ chorych	Skryning	Uzyskanie początkowych danych (przed rozpoczęciem leczenia)	Ukończenie badania (uzyskanie wyników po rozpoczęciu leczenia)	
	bd.	23	23	

Analiza skuteczności

- Wartość początkowa (SD) vs wartość końcowa (SD), p
- ppFEV1 [%]: 43,1 (16,3) vs 58,4 (21,2), p < 0,001
 - BMI [kg/m²]: 22,2 (2,3) vs 23,7 (2,3), p < 0,001
 - Masa ciała [kg]: 64,1 (10,8) vs 67,8 (10,3), p < 0,001
 - Po 3 miesiącach analizowanej terapii liczba dni bez stosowania dożylnych antybiotyków wzrosła znacząco ze średnio 68,2 (SD: 118,6) do 150 (SD: 138,8), p < 0,001.

Analiza bezpieczeństwa

- Nie przedstawiono

Uwagi

- W niniejszym raporcie przedstawiono informacje dla 23 pacjentów określonych w badaniu jako „paired samples”, dla których były dostępne dane dotyczące skuteczności klinicznej przed i po zastosowaniu ELX/TEZ/IVA+IVA
- Głównym celem badania był wpływ terapii ELX/TEZ/IVA+IVA na ekspresję *CFTR* w monocytach, co nie stanowiło punktu końcowego ocenianego w niniejszym raporcie – nie zaprezentowano też zestawień z wyróżnionymi grupami kontrolnymi, w tym z osobami zdrowymi

27.9.4.33 Badanie Welsner 2022Tabela 325. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Welsner 2022*.**Welsner 2022****Metodyka**

Rodzaj badania	Prospektywne badanie opisowe typu pre-test/posttest	Okres obserwacji	śr. 194 (SD: 21) dni
Skala NICE	5/8	Klasyfikacja AOTMIT	IVA

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*

Welsner 2022				
Liczba ośrodków	1 (Niemcy)		Sponsor	Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych
Analiza statystyczna	Przyjęto poziom istotności statystycznej dwustronny wynoszący $p < 0,05$. Stosowano testy Kolmogorova-Smirnova, test t oraz test Wilcoxon.			
Interwencja i komparatory	Ocenianą interwencją stanowiła terapia trójlekowa ELX/TEZ/IVA+IVA; oceniano wyniki uzyskiwane przez pacjentów po co najmniej 3 miesiącach terapii w porównaniu do wyników początkowych. Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania leków.			
Populacja				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dorosli chorzy z mukowiscydozą, zdiagnozowaną w oparciu o dwie zdefiniowane mutacje w genie <i>CFTR</i> i kwalifikujący się do włączenia terapii ELX/TEZ/IVA+IVA na podstawie mutacji w genie <i>CFTR</i>, zgodnie z obowiązującymi kryteriami w Niemczech ▪ Pacjenci mogli wcześniej otrzymywać modulatory CFTR lub nie być nimi leczeni ▪ Stabilna klinicznie choroba, bez zaostrzeń płucnych w czasie wykonywania polisomnografii 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie zdefiniowano 			
Charakterystyka populacji	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba homozygot F/F (%)	Średnia początkowa wartość ppFEV1 (SD) [%]	Średnie początkowe BMI (SD) [kg/m ²]
N = 29	32 (8)	21 (72%)	51,0 (15,1)	21,5 (2,9)
Przeływ chorych	Skryning	Uzyskanie początkowych danych (przed rozpoczęciem leczenia)	Ukończenie badania (uzyskanie wyników po rozpoczęciu leczenia)	
	64	29	29	
Analiza skuteczności	Wartość początkowa (SD) vs wartość końcowa (SD), p <ul style="list-style-type: none"> ▪ ppFEV1 [%]: 51,0 (15,1) vs 65,6 (14,6), $p < 0,001$ ▪ FEV1 [l]: 1,9 (0,8) vs 2,5 (0,9), $p < 0,001$ ▪ ppFVC [%]: 67,2 (18,4) vs 79,6 (14,1), $p < 0,001$ ▪ FVC [l]: 3,1 (1,2) vs 3,7 (1,1), $p < 0,001$ ▪ ppRV [%]: 180,2 (48,3) vs 166,6 (41,5), $p = 0,004$ ▪ RV [l]: 2,9 (0,9) vs 2,7 (0,9), $p = 0,009$ ▪ BMI [kg/m²]: 21,5 (2,9) vs 22,6 (2,7), $p < 0,001$ ▪ Stężenie jonów chlorkowych w pocie [mmol/l]: 104 (16) vs 49 (19), $p < 0,001$ 			
Analiza bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie przedstawiono 			
Uwagi				
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Głównym celem badania był wpływ terapii ELX/TEZ/IVA+IVA na sen, co nie stanowiło punktu końcowego ocenianego w niniejszym raporcie 				

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

27.9.4.34 Badanie *Wucherpennig 2022*Tabela 326. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Wucherpennig 2022*.

<i>Wucherpennig 2022</i>				
Metodyka				
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie opisowe typu pretest/postest	Okres obserwacji	śr. czas leczenia: 5 (SD: 3, zakres: 1-14) mies.	
Skala NICE	5/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVC	
Liczba ośrodków	2 (Irlandia)	Sponsor	bd.	
Analiza statystyczna	Przyjęto poziom istotności statystycznej dwustronny wynoszący $p < 0,05$. Stosowano różne testy Wilcoxon oraz test dokładny Fishera.			
Interwencja i komparatory	Ocenianą interwencją stanowiła terapia trójlekowa ELX/TEZ/IVA+IVA; oceniano wyniki uzyskiwane przez pacjentów po co najmniej 1 miesiącu terapii w porównaniu do wyników początkowych. Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania leków.			
Populacja				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli chorzy z mukowiscydozą, którzy mieli wykonane zalecane klinicznie badanie MRI między czerwcem 2020, a sierpniem 2021 i byli leczeni ELX/TEZ/IVA+IVA 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano 			
Charakterystyka populacji	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba homozygot F/F (%)	Średnia początkowa wartość ppFEV1 (SD) [%]	Średnie początkowe BMI (SD) [kg/m ²]
N = 19	31,0 (8,6)	15 (79%)	bd.	20,5 (3,0)
Przeptyw chorych	Skryning	Uzyskanie początkowych danych (przed rozpoczęciem leczenia)	Ukończenie badania (uzyskanie wyników po rozpoczęciu leczenia)	
	bd.	19	18	
Analiza skuteczności	Wartość początkowa (SD) vs wartość końcowa (SD), p <ul style="list-style-type: none"> ppFEV1 [%]: 72,8 (13,7) vs 78,9 (14,5), $p < 0,01$ 			
Analiza bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> Nie przedstawiono 			
Uwagi				
<ul style="list-style-type: none"> W badaniu wyróżniono także grupę kontrolną chorych z mukowiscydozą, która nie otrzymywała ELX/TEZ/IVA+IVA, jednak nie byli to pacjenci z obecnością delekcji F508 (F) przynajmniej jednej kopii genu <i>CFTR</i>, dlatego nie została opisana w niniejszym raporcie, a próbę potraktowano jako badanie bez grupy kontrolnej 				

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*

27.9.4.35 Badanie Kim 2022

Tabela 327. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Kim 2022.

Kim 2022				
Metodyka				
Rodzaj badania	Prospektywne badanie opisowe typu pre-test/posttest	Okres obserwacji	bd.	
Skala NICE	4/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVC	
Liczba ośrodków	1 (USA)	Sponsor	CF Foundation (SALATH1810, BENGTS19AC0), NHLBI (R01 HL133240 and R01 HL157942) i grant CTSA dla <i>University of Kansas</i> (TL1TR002368)	
Analiza statystyczna	Przyjęto poziom istotności statystycznej dwustronny wynoszący $p < 0,05$. Przedstawiono statystyki opisowe.			
Interwencja i komparatory	Ocenianą interwencją stanowiła terapia trójlekowa ELX/TEZ/IVA+IVA; porównywano wyniki uzyskane przed rozpoczęciem leczenia do wyników po leczeniu. Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania leków.			
Populacja				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dorośli chorzy z mukowiscydozą z <i>University of Kansas Medical Center</i> ▪ Obecność delecji F508 (F508del) przynajmniej jednej kopii genu <i>CFTR</i> ▪ Aktualna terapia ELX/TEZ/IVA+IVA (stabilna dawka przez co najmniej 3 miesiące) 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Terapia z powodu zaostrzenia płuc w przebiegu mukowiscydozy w ciągu miesiąca poprzedzającego włączenie ▪ Aktualne przyjmowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub innych leków przeciwzapalnych ▪ Niedawne krwawienie z nosa 			
Charakterystyka populacji	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba homozygot F/F (%)	Średnia początkowa wartość ppFEV1 (SD) [%]	Średnie początkowe BMI (SD) [kg/m ²]
N = 20	30 (10)	11 (55%)	63 (29)	21,8 (3,6)
Przepływ chorych	Skryning	Uzyskanie początkowych danych (przed rozpoczęciem leczenia)	Ukończenie badania (uzyskanie wyników po rozpoczęciu leczenia)	
	bd.	20	20	
Analiza skuteczności	Wartość początkowa (SD) vs wartość końcowa (SD)			
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ppFEV1 [%]: 63 (29) vs 70 (29) ▪ BMI [kg/m²]: 21,8 (3,6) vs 23,0 (3,3) 			
Analiza bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie przedstawiono 			
Uwagi				

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*

Kim 2022

- Głównym celem badania była ocena *in vivo* wpływu aktywności TGF- β 1 na terapię ELX/TEZ/IVA+IVA, co nie stanowiło punktu końcowego analizowanego w niniejszym raporcie

27.9.4.36 Badanie Korten 2022

Tabela 328. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Korten 2022.

Korten 2022				
Metodyka				
Rodzaj badania	Prospektywne badanie opisowe typu pre-test/posttest		Okres obserwacji	med. 26 (IQR: 24-40) dni
Skala NICE	5/8		Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	1 (Szwajcaria)		Sponsor	University of Bern
Analiza statystyczna	Przyjęto poziom istotności statystycznej dwustronny wynoszący $p < 0,05$. Wykorzystano test Kruskal-Wallisa i test dokładny Fishera.			
Interwencja i komparatory	Ocenianą interwencją stanowiła terapia trójlekowa ELX/TEZ/IVA+IVA; porównywano wyniki uzyskane przed rozpoczęciem leczenia do wyników po leczeniu. Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania leków.			
Populacja				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chorzy na mukowiscydozę ▪ Wiek ≥ 12 lat ▪ Obecność delekcji F508 (F508del) przynajmniej jednej kopii genu <i>CFTR</i> 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cukrzyca związana z mukowiscydozą (w celu włączenia tylko pacjentów nieleczonych insuliną) 			
Charakterystyka populacji	Średni wiek (IQR) [lata]	Liczba homozygot F/F (%)	Średnia początkowa wartość ppFEV1 (SD) [%]	Średnie początkowe BMI (SD) [kg/m ²]
N = 16	13,8 (IQR: 13,0; 15,4)	5 (31%)	bd.	bd.
Przeływ chorych	Skrining	Uzyskanie początkowych danych (przed rozpoczęciem leczenia)	Ukończenie badania (uzyskanie wyników po rozpoczęciu leczenia)	
	bd.	16	16	
Analiza skuteczności	Mediana przed leczeniem ELX/TEZ/IVA+IVA (IQR) vs mediana po leczeniu ELX/TEZ/IVA+IVA (IQR), p <ul style="list-style-type: none"> ▪ FEV1 [z-score]: -0,71 (-2,39; -0,32) vs -0,39 (-1,08; 0,4), $p = 0,007$ ▪ RV/TLC [%]: 27,76 (21,12; 37,04) vs 23,09 (19,5; 27,63), $p = 0,006$ ▪ MFEF [z-score]: -0,59 (-2,05; 0,15) vs 0,07 (IQR: -0,46; 0,9), $p = 0,001$ ▪ FEV1/FVC [z-score]: -0,42 (-1,23; -0,02) vs 0,31 (-0,33; 0,78), $p = 0,0009$ ▪ BMI [z-score]: -0,47 (-0,74; 0,33) vs -0,25 (-0,83; 0,38), $p = 0,09$ 			

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*

Korten 2022

- Masa ciała [z-score]: -0,29 (-1,08; 0,23) vs -0,25 (-0,94; 0,28), p = 0,5
- Stężenie jonów chlorkowych w pocie [mmol/l]: 95 (93; 104) vs 51 (32; 59), p = 0,002

Analiza bezpieczeństwa

- Nie przedstawiono

Uwagi

- Głównym celem badania była analiza wpływu terapii ELX/TEZ/IVA+IVA na tolerancję glukozy, co nie stanowiło punktu końcowego analizowanego w niniejszym raporcie

27.9.4.37 Badanie Keyte 2022Tabela 329. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Keyte 2022*.

Keyte 2022				
Metodyka				
Rodzaj badania	Badanie ankietowe	Okres obserwacji	śr. czas leczenia: 6,3 (SD: 4,3) mies.	
Skala NICE	4/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVC	
Liczba ośrodków	bd.	Sponsor	Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych	
Analiza statystyczna	Przedstawiono statystyki opisowe.			
Interwencja i komparatory	Ocenianą interwencją stanowiła terapia trójlekowa ELX/TEZ/IVA+IVA (lub u jednego Orkambi); porównywano wyniki uzyskane przed rozpoczęciem leczenia do wyników po leczeniu. Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania leków.			
Populacja				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chorzy na mukowiscydozę bez względu na przypisanie terapii modulatorami CFTR (ale prawie wszyscy włączeni pacjenci stosowali CFTR, w tym 90% ELX/TEZ/IVA+IVA) ▪ Wiek ≥18 lat 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie zdefiniowano 			
Charakterystyka populacji	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba homozygot F/F (%)	Średnia początkowa wartość ppFEV1 (SD) [%]	Średnie początkowe BMI (SD) [kg/m ²]
N = 18	36,1 (7,2)	bd.	36,5 (17,9)	bd.
Przepływ chorych	Skryning	Uzyskanie początkowych danych (przed rozpoczęciem leczenia)	Ukończenie badania (uzyskanie wyników po rozpoczęciu leczenia)	
	bd.	18	18	
Analiza skuteczności	Średnia wartość początkowa (SD) vs średnia wartość końcowa (SD)			

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Keyte 2022

- ppFEV1 [%]: 36,5 (17,9) vs 52,7 (20,7)
- Dodatkowo w przeprowadzonym badaniu ankietowym wykazano, że pomimo, iż większość respondentów przyznała, że cieszą się, że mogą stosować leczenie modulatorami CFTR (głównie ELX/TEZ/IVA+IVA), nadal dużym wyzwaniem jest ich samopoczucie psychiczne, a jako rozwiązanie sami pacjenci wskazali potrzebę proaktywnej psychoterapii

Analiza bezpieczeństwa

- U 1/18 chorego (5,6%) przerwano terapię ELX/TEZ/IVA+IVA z powodu wysypki, zapalenia płuc i zakażenia

Uwagi

- Z racji braku podsumowujących wyników prezentowanego badania ankietowego, opisano je w formie skrótowej
- W niniejszym raporcie uwzględniono dane dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali ELX/TEZ/IVA+IVA, a nie tylko 17 (bez 1 chorego, u którego przerwano wspomnianą terapię z powodu wysypki, zapalenia płuc i zakażenia), jakie to podejście przyjęli autorzy próby
- Dwóch respondentów nie stosowało ELX/TEZ/IVA+IVA – jeden nie spełniał kryteriów kwalifikacji do takiej terapii, a w przypadku drugiego, pochodzącego z Australii, terapia ta nie była dostępna

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[OCENA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[CZĘŚĆ 1]	część raportu dotycząca: populacji F/F w wieku ≥ 12 lat – porównanie pośrednie, heterozygot F/G w wieku ≥ 12 lat – porównanie pośrednie, heterozygot F/RF w wieku ≥ 12 lat – porównanie pośrednie, opis skrótowych wyników, badania w toku, ograniczenia, wnioski, charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badań RCT, opis skal, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[CZĘŚĆ 2]	część raportu dotycząca: populacji homozygot F/F w wieku ≥ 12 lat – porównanie bezpośrednie, F/F w wieku ≥ 12 lat – porównanie pośrednie, F/F w wieku 6-11 lat – porównanie pośrednie, heterozygot F/MF w wieku ≥ 12 lat – porównanie bezpośrednie, heterozygot F/RF oraz F/G w wieku ≥ 12 lat – porównanie bezpośrednie, opis skrótowych wyników, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, EMA, FDA, URPL, dyskusja, charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badań bez RCT
[CZĘŚĆ 3]	część raportu dotycząca: populacji heterozygot F/MF w wieku 6-11 lat – porównanie bezpośrednie, opis skrótowych wyników
[PRZEGLĄD]	przeгляд systematyczny, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis badań bez randomizacji (populacja F/x w wieku ≥ 12 lat i populacja F/G lub F/RF w wieku ≥ 12 lat), dyskusja, ograniczenia, opis skrótowych wyników, charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badań bez randomizacji, korekta i formatowanie tekstu
[PRZEGLĄD]	przeгляд systematyczny, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis wyszukiwania badań pierwotnych, opis badań bez randomizacji (populacja F/F w wieku ≥ 12 lat, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat i populacja F/x w wieku 6-11 lat), opis badań wtórnych, charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badań bez randomizacji
[KONSULTACJE]	bieżące konsultacje statystycznie

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	71
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	72
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	72
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	73
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanalizy (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).....	79
Tabela 6. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).....	80
Tabela 7. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie stosowania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w populacji chorych z mukowiscydozą z co najmniej jedną mutacją F508del.....	84
Tabela 8. Tabela przedstawiająca włączone badania podzielone według kategorii wiekowych oraz genotypów.....	111
Tabela 9. Charakterystyka metodyki badań <i>AURORA F/F, Keating 2018</i> oraz <i>KEPLER</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.....	114
Tabela 10. Przepływ chorych w badaniach <i>AURORA F/F, Keating 2018</i> oraz <i>KEPLER</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.....	115
Tabela 11. Podsumowanie oceny RoB2 badań <i>AURORA F/F, Keating 2018</i> oraz <i>KEPLER</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.....	117
Tabela 12. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach <i>AURORA F/F, Keating 2018</i> oraz <i>KEPLER</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.....	119
Tabela 13. Zestawienie wybranych charakterystyk wyjściowych w ramionach badań <i>AURORA F/F, Keating 2018</i> oraz <i>KEPLER</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.....	124
Tabela 14. Zestawienie kryteriów włączenia pacjentów do proponowanego programu lekowego z głównymi kryteriami selekcji do badań <i>AURORA F/F, KEPLER</i> oraz <i>Keating 2018</i> , populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.....	126
Tabela 15. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniach <i>AURORA F/F, Keating 2018</i> oraz <i>KEPLER</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.....	133
Tabela 16. Analiza bezwzględnej zmiany w jakości życia CFQ-R w obrębie domeny oddechowej w danym okresie obserwacji; badania <i>AURORA F/F, Keating 2018</i> oraz <i>KEPLER</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.....	137
Tabela 17. Ocena jakości życia – poszczególne domeny CFQ-R; badania <i>AURORA F/F, Keating 2018</i> oraz <i>KEPLER</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.....	138

Tabela 18. Ocena bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1 w danym okresie obserwacji; badania <i>AURORA F/F, Keating 2018</i> oraz <i>KEPLER</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.....	139
Tabela 19. Ocena bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1 w 4 tyg. w poszczególnych podgrupach; badania <i>AURORA F/F, Keating 2018</i> oraz <i>KEPLER</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.....	140
Tabela 20. Ocena względnej [%] zmiany odsetka wartości należnej FEV1; badanie <i>Keating 2018</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.....	143
Tabela 21. Ocena bezwzględnej zmiany FEV1 [litry]; badanie <i>Keating 2018</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.....	143
Tabela 22. Ocena względnej [%] zmiany FEV1 [litry]; badanie <i>Keating 2018</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.....	144
Tabela 23. Częstość infekcyjnych zaostrzeń płucnych; badania <i>AURORA F/F, Keating 2018</i> oraz <i>KEPLER</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.....	144
Tabela 24. Ocena zmiany wartości parametru BMI; badania <i>AURORA F/F</i> oraz <i>KEPLER</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.....	146
Tabela 25. Ocena zmiany wartości z-score (różnicy względem należnej wartości) dla parametru BMI; badanie <i>KEPLER</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.....	147
Tabela 26. Ocena zmiany masy ciała; badanie <i>AURORA F/F</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.....	148
Tabela 27. Ocena bezwzględnej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie w danym okresie obserwacji; badania <i>AURORA F/F, Keating 2018</i> oraz <i>KEPLER</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.....	148
Tabela 28. Ocena bezwzględnej zmiany stężenia chlorków w pocie w 4 tyg. w poszczególnych podgrupach; badanie <i>AURORA F/F</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.....	149
Tabela 29. Ogólne kategorie AEs; badania <i>AURORA F/F, Keating 2018</i> oraz <i>KEPLER</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.....	151
Tabela 30. Poszczególne AEs; badania <i>AURORA F/F, Keating 2018</i> oraz <i>KEPLER</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.....	155
Tabela 31. Charakterystyka metodyki badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.....	162
Tabela 32. Przepływ chorych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.....	166
Tabela 33. Podsumowanie oceny RoB2 badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.....	168

Tabela 34. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	172
Tabela 35. Zestawienie wybranych charakterystyk wyjściowych w ramionach badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	183
Tabela 36. Zestawienie kryteriów włączenia pacjentów do proponowanego programu lekowego z głównymi kryteriami selekcji do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	190
Tabela 37. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	201
Tabela 38. Zestawienie punktów końcowych oceny skuteczności klinicznej w ramach porównania pośredniego ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	206
Tabela 39. 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, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	211
Tabela 40. Wyniki porównania pośredniego dla oceny bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1 [p.p.]; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	213
Tabela 41. Wyniki porównania pośredniego dla oceny względnej zmiany [%] odsetka wartości należnej FEV1 [p.p.]; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	215
Tabela 42. Wyniki porównania pośredniego dla oceny bezwzględnej zmiany wartości FEV1 [litry]; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	217
Tabela 43. Wyniki porównania pośredniego dla oceny względnej zmiany [%] wartości FEV1 [litry]; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	218
Tabela 44. Wyniki porównania pośredniego dla oceny ciężkich infekcyjnych zaostrzeń płucnych; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	220
Tabela 45. Wyniki porównania pośredniego dla oceny infekcyjnych zaostrzeń płucnych; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	221
Tabela 46. Wyniki porównania pośredniego dla zmiany wartości wskaźnika BMI [kg/m^2]; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	223
Tabela 47. Wyniki porównania pośredniego dla oceny średniej bezwzględnej zmiany stężenia chlorków w pocie [mmol/l]; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	225
Tabela 48. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs ogółem; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	227
Tabela 49. 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, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	229

Tabela 50. Wyniki porównania pośredniego dla oceny ciężkich (<i>serious</i>) AEs; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	230
Tabela 51. Wyniki porównania pośredniego dla oceny ciężkich AEs związanych z leczeniem; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	232
Tabela 52. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs prowadzących do zakończenia leczenia; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	234
Tabela 53. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs prowadzących do czasowego wstrzymania leczenia; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	235
Tabela 54. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs o łagodnym nasileniu; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	237
Tabela 55. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs o umiarkowanym nasileniu; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	238
Tabela 56. 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, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	240
Tabela 57. Wyniki porównania pośredniego dla oceny utrudnionego oddychania (<i>respiration abnormal</i>); populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	241
Tabela 58. Wyniki porównania pośredniego dla oceny kaszlu; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	243
Tabela 59. Wyniki porównania pośredniego dla oceny bólu głowy; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	244
Tabela 60. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zapalenia błony śluzowej nosa i gardła; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	246
Tabela 61. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększenia ilości plwociny; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	247
Tabela 62. Wyniki porównania pośredniego dla oceny gorączki; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	249
Tabela 63. Wyniki porównania pośredniego dla oceny krwiopłucia; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	250
Tabela 64. Wyniki porównania pośredniego dla oceny bólu jamy ustnej i gardła; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	252
Tabela 65. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zmęczenia; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	253
Tabela 66. Wyniki porównania pośredniego dla oceny nudności; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	255

Tabela 67. Wyniki porównania pośredniego dla oceny występowania biegunki; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	256
Tabela 68. Wyniki porównania pośredniego dla oceny niezłytu nosa; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	258
Tabela 69. Wyniki porównania pośredniego dla oceny występowania wysypki; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	259
Tabela 70. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększonej aktywności ALT $>3\times$ GGN do $\leq 5\times$ GGN; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	260
Tabela 71. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększonej aktywności AST $>3\times$ GGN do $\leq 5\times$ GGN; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	262
Tabela 72. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększonej aktywności AST $>8\times$ GGN; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	263
Tabela 73. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększonego stężenia bilirubiny całkowitej $>1,5\times$ GGN do $\leq 2\times$ GGN; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	265
Tabela 74. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększonego stężenia bilirubiny całkowitej $>2\times$ GGN do $\leq 3\times$ GGN; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	266
Tabela 75. Charakterystyka metodyki badania <i>AURORA 6-11</i> ; populacja F/F i F/MF w wieku 6-11 lat.	268
Tabela 76. Przepływ pacjentów w drugiej części badania <i>AURORA 6-11</i> ; populacja F/F i F/MF w wieku 6-11 lat.	269
Tabela 77. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu <i>AURORA 6-11</i> ; populacja F/F i F/MF w wieku 6-11 lat.	270
Tabela 78. Charakterystyki wyjściowe pacjentów biorących udział w badaniu <i>AURORA 6-11</i> ; populacja F/F i F/MF w wieku 6-11 lat.	272
Tabela 79. Zestawienie kryteriów włączenia pacjentów do proponowanego programu lekowego z głównymi kryteriami selekcji do badania <i>AURORA 6-11</i> ; populacja F/F i F/MF w wieku 6-11 lat.	274
Tabela 80. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu <i>AURORA 6-11</i> ; populacja F/F i F/MF w wieku 6-11 lat.	278
Tabela 81. Wyniki oceny skuteczności klinicznej w badaniu <i>AURORA 6-11</i> ; populacja F/F i F/MF w wieku 6-11 lat.	279
Tabela 82. Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu <i>AURORA 6-11</i> – zdarzenia niepożądane; populacja F/F i F/MF w wieku 6-11 lat.	281
Tabela 83. Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu <i>AURORA 6-11</i> – wyniki badań laboratoryjnych; populacja F/F i F/MF w wieku 6-11 lat.	282
Tabela 84. Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu <i>AURORA 6-11</i> – zdarzenia o charakterze wysypki; populacja F/F i F/MF w wieku 6-11 lat.	284

Tabela 85. Podsumowanie metodyki fazy OLE badania <i>AURORA 6-11</i> ; populacja F/F i F/MF w wieku 6-11 lat...	285
Tabela 86. Podsumowanie wyników oceny bezpieczeństwa dla analizy interim fazy OLE badania <i>AURORA 6-11</i> ; populacja F/F i F/MF w wieku 6-11 lat.	286
Tabela 87. Wyniki oceny skuteczności klinicznej dla analizy interim fazy OLE badania <i>AURORA 6-11</i> ; populacja F/F i F/MF w wieku 6-11 lat.	287
Tabela 88. Wyniki oceny skuteczności klinicznej dla analizy interim fazy OLE badania <i>AURORA 6-11</i> – ocena zaostrzeń płucnych i hospitalizacji; populacja F/F i F/MF w wieku 6-11 lat.	288
Tabela 89. [REDACTED]	291
Tabela 90. [REDACTED]	293
Tabela 91. [REDACTED]	294
Tabela 92. Charakterystyka metodyki badań rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie F/F w wieku ≥ 12 lat; <i>Carnovale 2022, CFFPR 2020, Graeber 2021</i> , [REDACTED]	297
Tabela 93. Przepływ chorych w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie F/F w wieku ≥ 12 lat; <i>Carnovale 2022, CFFPR 2020, Graeber 2021</i> , [REDACTED]	298
Tabela 94. Kryteria selekcji pacjentów w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie F/F w wieku ≥ 12 lat; <i>Carnovale 2022, CFFPR 2020, Graeber 2021</i> , [REDACTED]	299
Tabela 95. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna osób w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie F/F w wieku ≥ 12 lat; <i>Carnovale 2022, CFFPR 2020, Graeber 2021</i> , [REDACTED]	301
Tabela 96. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie F/F w wieku ≥ 12 lat; <i>Carnovale 2022, CFFPR 2020, Graeber 2021</i> , [REDACTED]	303
Tabela 97. Zmiany parametrów funkcji płuc; badania rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie F/F w wieku ≥ 12 lat; <i>Carnovale 2022, CFFPR 2020, Graeber 2021</i> , [REDACTED]	304
Tabela 98. Zmiany wskaźnika masy ciała; badania rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie F/F w wieku ≥ 12 lat; <i>Carnovale 2022, Graeber 2021</i> , [REDACTED]	306
Tabela 99. Zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie; badania rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie F/F w wieku ≥ 12 lat; <i>Carnovale 2022, Graeber 2021</i>	308
Tabela 100. Zmiany oceny domeny oddechowej CFQ-R; badania rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie F/F w wieku ≥ 12 lat; <i>Carnovale 2022</i>	310
Tabela 101. Charakterystyka metodyki badań <i>AURORA F/MF</i> i <i>Keating 2018</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.	313

Tabela 102. Przepływ pacjentów w badaniach <i>AURORA F/MF</i> i <i>Keating 2018</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.....	315
Tabela 103. Podsumowanie oceny RoB2 w badaniach <i>AURORA F/MF</i> i <i>Keating 2018</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.	316
Tabela 104. Kryteria selekcji pacjentów w badaniach <i>AURORA F/MF</i> i <i>Keating 2018</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.	319
Tabela 105. Charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów z badań <i>AURORA F/MF</i> i <i>Keating 2018</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.	321
Tabela 106. Zestawienie kryteriów włączenia pacjentów do proponowanego programu lekowego z głównymi kryteriami selekcji do badań <i>AURORA F/MF</i> i <i>Keating 2018</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.....	325
Tabela 107. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach <i>AURORA F/MF</i> i <i>Keating 2018</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.	328
Tabela 108. Zestawienie punktów końcowych oceny skuteczności klinicznej w ramach porównania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.	329
Tabela 109. Analiza bezwzględnej zmiany w jakości życia CFQ-R w obrębie domeny oddechowej w danym okresie obserwacji; badania <i>AURORA F/MF</i> oraz <i>Keating 2018</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+ SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.....	333
Tabela 110. Ocena jakości życia – poszczególne domeny CFQ-R; badanie <i>AURORA F/MF</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+ SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.	334
Tabela 111. Ocena bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1 w danym okresie obserwacji; badania <i>AURORA F/MF</i> oraz <i>Keating 2018</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+ SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.	335
Tabela 112. Ocena bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1 po 4 tyg. w poszczególnych podgrupach; badanie <i>AURORA F/MF</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.....	337
Tabela 113. Ocena względnej zmiany [%] odsetka wartości należnej FEV1; badanie <i>Keating 2018</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.	340
Tabela 114. Ocena bezwzględnej zmiany wartości FEV1 [litry; badanie <i>Keating 2018</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.	340
Tabela 115. Ocena względnej [%] zmiany FEV1 [litry]; badanie <i>Keating 2018</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.....	341
Tabela 116. Częstość zaostrzeń płucnych; badanie <i>AURORA F/MF</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.....	342
Tabela 117. Częstość infekcyjnych zaostrzeń płucnych; badania <i>AURORA F/MF</i> oraz <i>Keating 2018</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.	343

Tabela 118. Ocena bezwzględnej zmiany wartości parametru BMI w danym okresie obserwacji; badanie <i>AURORA F/MF</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.	344
Tabela 119. Ocena bezwzględnej zmiany masy ciała w danym okresie obserwacji; badanie <i>AURORA F/MF</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.	345
Tabela 120. Ocena bezwzględnej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie w danym okresie obserwacji; badania <i>AURORA F/MF</i> oraz <i>Keating 2018</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.	345
Tabela 121. Ogólne kategorie AEs; badania <i>AURORA F/MF</i> oraz <i>Keating 2018</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.	347
Tabela 122. Poszczególne AEs; badania <i>AURORA F/MF</i> oraz <i>Keating 2018</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.	351
Tabela 123. Ocena ciśnienie tętniczego; badanie <i>AURORA F/MF</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.	356
Tabela 124. Charakterystyka metodyki badania <i>GALILEO</i> (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF, 6-11 lat).	358
Tabela 125. Przepływ pacjentów w badaniu <i>GALILEO</i> (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF, 6-11 lat).	359
Tabela 126. Podsumowanie oceny RoB2 w badaniu <i>GALILEO</i> (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF, 6-11 lat).	359
Tabela 127. Kryteria selekcji pacjentów w badaniu <i>GALILEO</i> (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF, 6-11 lat), informacje z <i>clinicaltrials.gov</i> i materiały [REDACTED].	362
Tabela 128. Charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów w badaniu <i>GALILEO</i> (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF, 6-11 lat); plakat konferencyjny <i>Mall 2021</i> [REDACTED] [REDACTED].	364
Tabela 129. Zestawienie kryteriów włączenia pacjentów do proponowanego programu lekowego z głównymi kryteriami selekcji do badania <i>GALILEO</i> (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF, 6-11 lat).	368
Tabela 130. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniu <i>GALILEO</i> (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF, wiek 6-11 lat).	370
Tabela 131. Ocena bezwzględnej zmiany wskaźnika LCl ₂₅ w danym okresie obserwacji; populacja F/MF; 6-11 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badanie <i>GALILEO</i>	371
Tabela 132. Ocena bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1 w danym okresie obserwacji; populacja F/MF; 6-11 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badanie <i>GALILEO</i>	372
Tabela 133. Ocena bezwzględnej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie w danym okresie obserwacji; populacja F/MF; 6-11 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badanie <i>GALILEO</i>	373
Tabela 134. Ocena bezwzględnej zmiany wyniku domeny kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe w danym okresie obserwacji; populacja F/MF; 6-11 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badanie <i>GALILEO</i>	373

Tabela 135. Ogólne kategorie TEAEs; populacja F/MF; 6-11 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badanie GALILEO.....	374
Tabela 136. Charakterystyka metodyki badań rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie F/MF w wieku ≥ 12 lat; Carnovale 2021, CFFPR 2020, Graeber 2021, [REDACTED], [REDACTED].....	379
Tabela 137. Przepływ chorych w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie F/MF w wieku ≥ 12 lat; Carnovale 2021, CFFPR 2020, [REDACTED], Graeber 2021, [REDACTED].....	380
Tabela 138. Kryteria selekcji pacjentów w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie F/MF w wieku ≥ 12 lat; Carnovale 2021, CFFPR 2020, [REDACTED], Graeber 2021, [REDACTED].....	380
Tabela 139. Tabela 140. Charakterystyka demograficzna i kliniczna osób w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie F/MF w wieku ≥ 12 lat; Carnovale 2021, CFFPR 2020, [REDACTED], Graeber 2021, [REDACTED].....	383
Tabela 141. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie F/MF w wieku ≥ 12 lat; Carnovale 2021, CFFPR 2020, Graeber 2021, [REDACTED], [REDACTED].....	386
Tabela 142. Zmiany parametrów funkcji płuc; badania rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie F/MF w wieku ≥ 12 lat; Carnovale 2021, CFFPR 2020, Graeber 2021, [REDACTED], [REDACTED].....	388
Tabela 143. Zmiany wartości przebytego dystansu w trakcie testu 6-minutowego marszu; badania rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie F/MF w wieku ≥ 12 lat; Carnovale 2021.....	389
Tabela 144. Zmiany wartości BMI; badania rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie F/MF w wieku ≥ 12 lat; Carnovale 2021, Graeber 2021, [REDACTED], [REDACTED].....	390
Tabela 145. Zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie; badania rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie F/MF w wieku ≥ 12 lat; Carnovale 2021, Graeber 2021.....	391
Tabela 146. Zmiany wartości oceny domeny oddechowej CFQ-R; badania rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie F/MF w wieku ≥ 12 lat; Carnovale 2021.....	393
Tabela 147. Charakterystyka metodyki badania AURORA F/RF F/G; populacja F/RF oraz F/G w wieku ≥ 12 lat... 396	396
Tabela 148. Przepływ chorych w badaniu AURORA F/RF F/G; populacja F/RF oraz F/G w wieku ≥ 12 lat.....	397
Tabela 149. Podsumowanie oceny RoB2 badania AURORA F/RF F/G; populacja F/RF oraz F/G w wieku ≥ 12 lat. 399	399
Tabela 150. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów przyjęte w badaniu AURORA F/RF F/G; populacja F/RF oraz F/G w wieku ≥ 12 lat.....	400
Tabela 151. Zestawienie wyjściowych charakterystyk oraz ocenianych parametrów w badaniu AURORA F/RF F/G; populacja F/RF oraz F/G w wieku ≥ 12 lat.....	403
Tabela 152. Zestawienie kryteriów włączenia pacjentów do proponowanego programu lekowego z głównymi kryteriami selekcji do badania AURORA F/RF F/G; populacja F/RF oraz F/G w wieku ≥ 12 lat.....	406
Tabela 153. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu AURORA F/RF F/G; populacja F/RF oraz F/G w wieku ≥ 12 lat.....	409

Tabela 154. Wyniki oceny skuteczności klinicznej; badanie <i>AURORA F/RF F/G</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC lub PBO+IVA+SoC; populacja F/RF oraz F/G w wieku ≥ 12 lat.	411
Tabela 155. Prawdopodobieństwo uzyskania określonego stężenia jonów chlorku w pocie; badanie <i>AURORA F/RF F/G</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC lub PBO+IVA+SoC; populacja F/RF oraz F/G w wieku ≥ 12 lat.	412
Tabela 156. Analiza zmian od wartości wyjściowej ppFEV1 w wybranych podgrupach pacjentów badania <i>AURORA F/RF F/G</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC lub PBO+IVA+SoC; populacja F/RF oraz F/G w wieku ≥ 12 lat.	413
Tabela 157. Wyniki oceny skuteczności klinicznej; badanie <i>AURORA F/RF F/G</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+IVA+SoC; populacja F/G w wieku ≥ 12 lat.	416
Tabela 158. Prawdopodobieństwo uzyskania określonego stężenia jonów chlorku w pocie; badanie <i>AURORA F/RF F/G</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+IVA+SoC; populacja F/G w wieku ≥ 12 lat.	416
Tabela 159. Wyniki oceny skuteczności klinicznej; badanie <i>AURORA F/RF F/G</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; populacja F/RF w wieku ≥ 12 lat.	417
Tabela 160. Prawdopodobieństwo uzyskania określonego stężenia jonów chlorku w pocie; badanie <i>AURORA F/RF F/G</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; populacja F/RF w wieku ≥ 12 lat.	418
Tabela 161. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych określonej kategorii oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych; badanie <i>AURORA F/RF F/G</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC lub PBO+IVA+SoC; populacja F/RF oraz F/G w wieku ≥ 12 lat.	418
Tabela 162. Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu <i>AURORA F/RF F/G</i> – wyniki badań laboratoryjnych; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC lub PBO+IVA+SoC; populacja F/RF oraz F/G w wieku ≥ 12 lat.	420
Tabela 163. Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu <i>AURORA F/RF F/G</i> – zmiany skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia krwi; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC lub PBO+IVA+SoC; populacja F/RF oraz F/G w wieku ≥ 12 lat.	421
Tabela 164. Charakterystyka metodyki badań <i>AURORA F/G</i> , <i>STRIVE</i> , <i>KONNECTION</i> i <i>KONDUCT</i> uwzględnionych w porównaniu pośrednim; populacja F/G w wieku ≥ 12 lat.	425
Tabela 165. Przeptyw chorych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim; populacja F/G w wieku ≥ 12 lat.	428
Tabela 166. Podsumowanie oceny RoB2 badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim; populacja F/G w wieku ≥ 12 lat.	429
Tabela 167. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim; populacja F/G w wieku ≥ 12 lat.	432
Tabela 168. [REDACTED]	441

Tabela 169. Zestawienie kryteriów włączenia pacjentów do proponowanego programu lekowego z głównymi kryteriami selekcji do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim – <i>AURORA F/G, STRIVE, KONNECTION</i> i <i>KONDUCT</i> , populacja F/G w wieku ≥ 12 lat.	446
Tabela 170. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim, populacja F/G w wieku ≥ 12 lat.	449
Tabela 171. Zestawienie punktów końcowych oceny skuteczności klinicznej w ramach porównania pośredniego ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/G w wieku ≥ 12 lat.	454
Tabela 172. 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, populacja F/G w wieku ≥ 12 lat.	458
Tabela 173. [REDACTED]	460
Tabela 174. Wyniki porównania pośredniego dla oceny bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1 [p.p.]; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/G w wieku ≥ 12 lat.	463
Tabela 175. Wyniki porównania pośredniego dla oceny średniej bezwzględnej zmiany stężenia chlorków w pocie [mmol/l]; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/G w wieku ≥ 12 lat.	465
Tabela 176. Wyniki porównania pośredniego dla zmiany wartości wskaźnika BMI [kg/m^2]; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/G w wieku ≥ 12 lat.	466
Tabela 177. Wyniki porównania pośredniego dla zmiany wartości wskaźnika <i>z-score</i> masy ciała dla wieku; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/G w wieku ≥ 12 lat.	468
Tabela 178. Charakterystyka metodyki badań <i>AURORA F/RF</i> i <i>EXPAND</i> uwzględnionych w porównaniu pośrednim; populacja F/RF w wieku ≥ 12 lat.	471
Tabela 179. Przepływ chorych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim; populacja F/RF w wieku ≥ 12 lat.	473
Tabela 180. Podsumowanie oceny RoB2 badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim; populacja F/RF w wieku ≥ 12 lat.	473
Tabela 181. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim; populacja F/RF w wieku ≥ 12 lat.	476
Tabela 182. [REDACTED]	481
Tabela 183. Zestawienie kryteriów włączenia pacjentów do proponowanego programu lekowego z głównymi kryteriami selekcji do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim – <i>AURORA F/RF</i> i <i>EXPAND</i> , populacja F/RF w wieku ≥ 12 lat.	484
Tabela 184. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim, populacja F/RF w wieku ≥ 12 lat.	488

Tabela 185. Zestawienie punktów końcowych oceny skuteczności klinicznej w ramach porównania pośredniego, populacja F/RF w wieku ≥ 12 lat.	491
Tabela 186. Wyniki porównania pośredniego dla oceny jakości życia na podstawie bezwzględnej zmiany w kwestionariuszu CFQ-R w obrębie domeny oddechowej [punkty]; porównanie pośrednie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/RF w wieku ≥ 12 lat.	495
Tabela 187. [REDACTED]	497
Tabela 188. Wyniki porównania pośredniego dla oceny bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1 [p.p.]; porównanie pośrednie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/RF w wieku ≥ 12 lat.	500
Tabela 189. Wyniki porównania pośredniego dla oceny średniej bezwzględnej zmiany stężenia chlorków w pocie [mmol/l]; porównanie pośrednie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/RF w wieku ≥ 12 lat.	502
Tabela 190. Wyniki porównania pośredniego dla zmiany wartości wskaźnika BMI [kg/m ²]; porównanie pośrednie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/RF w wieku ≥ 12 lat.	503
Tabela 191. Wyniki porównania pośredniego dla zmiany wartości wskaźnika z-score masy ciała dla wieku; porównanie pośrednie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/RF w wieku ≥ 12 lat.	505
Tabela 192. Wyjściowe charakterystyki pacjentów uwzględnionych w badaniu <i>AURORA OLE</i> – doniesienie konferencyjne <i>Daines 2021</i>	510
Tabela 193. Analiza skuteczności – faza wydłużona; populacja F/MF i F/F w wieku ≥ 12 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC; publikacja <i>Griese 2021</i>	511
Tabela 194. Infekcyjne zaostrzenia płucne (ogółem i ciężkie) – faza wydłużona; populacja F/MF (badanie <i>AURORA F/MF</i>) oraz F/MF i F/F (faza wydłużona) w wieku ≥ 12 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC; publikacja <i>Griese 2021</i>	514
Tabela 195. Analiza skuteczności – faza wydłużona; populacja F/MF i F/F w wieku ≥ 12 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC; doniesienie <i>Daines 2021</i>	514
Tabela 196. Analiza bezpieczeństwa – faza wydłużona; populacja F/MF i F/F w wieku ≥ 12 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC; publikacja <i>Griese 2021</i>	517
Tabela 197. Analiza bezpieczeństwa – faza wydłużona; populacja F/MF i F/F w wieku ≥ 12 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC; doniesienie <i>Daines 2021</i>	519
Tabela 198. [REDACTED]	523
Tabela 199. Porównanie rocznego tempa zmian ppFEV1, terapia ELX/TEZ/IVA vs brak leczenia modulatorami CFTR.	526
Tabela 200. Charakterystyka metodyki badań rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie mieszanym (F/x), w wieku 6-11 lat; <i>Anderson 2021</i>	528
Tabela 201. Przeptyw chorych w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie mieszanym (F/x), w wieku 6-11 lat; <i>Anderson 2021</i>	528

Tabela 202. Kryteria selekcji pacjentów w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie mieszanym (F/x); w wieku 6-11 lat; <i>Anderson 2021</i>	528
Tabela 203. Charakterystyka demograficzna i kliniczna osób w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie mieszanym (F/x); w wieku 6-11 lat; <i>Anderson 2021</i>	529
Tabela 204. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie mieszanym (F/x); w wieku 6-11 lat; <i>Anderson 2021</i>	530
Tabela 205. Ocena zmiany wartości FEV1 i masy ciała; badania rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA; populacja o genotypie mieszanym (F/x); w wieku 6-11 lat; <i>Anderson 2021</i>	530
Tabela 206. Charakterystyka metodyki badań rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat.	532
Tabela 207. Przepływ chorych w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat.	536
Tabela 208. Kryteria selekcji pacjentów w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat.	539
Tabela 209. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów badań rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat.	545
Tabela 210. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat.	550
Tabela 211. Ocena jakości życia na podstawie zmian wyniku kwestionariusza CFQ-R; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat; badania rzeczywistej praktyki klinicznej.	554
Tabela 212. Ocena objawów zatokowo-nosowych na podstawie zmian wyniku kwestionariusza SNOT-22; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat; badania rzeczywistej praktyki klinicznej.	557
Tabela 213. Ocena bezwzględnej zmiany wartości FEV1 [litry] i ppFEV1 [p.p.]; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat; badania rzeczywistej praktyki klinicznej.	562
Tabela 214. Ocena pozostałych parametrów spirometrycznych; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>Korten 2022, Stylemans 2022 i Welsner 2022</i>).	567
Tabela 215. Zaostrzenia płucne; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>Djavid 2021, Sosinski 2021 i Stylemans 2022</i>).	569
Tabela 216. Ocena częstości infekcyjnych zaostrzeń wymagających hospitalizacji; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>O'Shea 2020</i>).	569
Tabela 217. Wizyty medyczne i stosowanie antybiotyków związane z zakażeniami; ELX/TEZ/IVA+IVA (przed i po) oraz brak ELX/TEZ/IVA+IVA (przed włączeniem do bazy i po); populacja F/x w wieku ≥ 12 lat; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>Miller 2022</i>).	571
Tabela 218. Ocena zmian zatokowych w obrazie TK; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>Beswick 2022 i Stapleton 2022</i>).	572

Tabela 219. Ocena zmian współczynnika BMI; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat; badania rzeczywistej praktyki klinicznej.	572
Tabela 220. Ocena zmian współczynnika BMI (<i>z-score</i>); ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>PROMISE</i>).	574
Tabela 221. Ocena zmian masy ciała; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat; badania rzeczywistej praktyki klinicznej.	576
Tabela 222. Ocena stężenia jonów chlorkowych w pocie; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat; badania rzeczywistej praktyki klinicznej.	577
Tabela 223. Ocena węchu za pomocą testu SIT; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>Beswick 2022</i>).	579
Tabela 224. Kwestionariusz Zaburzeń Węchu; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>Beswick 2022</i>).	580
Tabela 225. Zatkanie (<i>opacification</i>) szczeliny węchowej (<i>olfactory cleft</i>) [%]; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>Beswick 2022</i>).	580
Tabela 226. Wpływ na przeszczepienie; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>Birmingham 2021</i>).	581
Tabela 227. Wpływ na kwalifikację do przeszczepienia płuc; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>Burgel 2021</i>).	581
Tabela 228. Ocena użyteczności zdrowotnej; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>Beswick 2022</i>).	582
Tabela 229. Ocena produktywności i codziennej aktywności; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>Beswick 2022</i>).	583
Tabela 230. Ocena stosowania leków współtowarzyszących; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>Beswick 2022</i>).	584
Tabela 231. Ocena bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>Birmingham 2021, Burgel 2021, Djavid 2021, Keyte 2022, Martin 2022, O'Shea 2020 i Stylemans 2022</i>).	587
Tabela 232. Ocena bezpieczeństwa w czasie ciąży; ELX/TEZ/IVA+IVA; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>Taylor-Cousar 2021</i>).	590
Tabela 233. Działania niepożądane u pacjentów stosujących produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA, TEZ+IVA w skojarzeniu z IVA oraz IVA w monoterapii (<i>ChPL Kaftrio 2022</i>).	592
Tabela 234. Badania w toku oceniające skojarzenie ELX/TEZ/IVA w populacji chorych z mukowiscydozą.	600
Tabela 235. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – skuteczność kliniczna; populacja F/F ≥ 12 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ+IVA+SoC; wyniki badań z randomizacją (metaanalizy – jeśli liczba badań > 1) w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji.	609

Tabela 236. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – bezpieczeństwo; populacja F/F ≥ 12 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; wyniki badań z randomizacją (metaanalizy – jeśli liczba badań >1) w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji.	612
Tabela 237. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – skuteczność kliniczna; populacja F/F ≥ 12 lat; 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.	618
Tabela 238. 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.	623
Tabela 239. Podsumowanie najważniejszych wyników analizy klinicznej – skuteczność kliniczna; populacja F/MF i F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, 6-11 lat; badanie <i>AURORA 6-11</i>	626
Tabela 240. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – bezpieczeństwo; populacja F/F i F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, 6-11 lat; badanie <i>AURORA 6-11</i>	627
Tabela 241. Podsumowanie wyników porównania pośredniego ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs SoC+PBO, populacja F/F 6-11 lat; analiza wnioskodawcy ██████████.	630
Tabela 242. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – skuteczność kliniczna; populacja F/MF ≥ 12 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; wyniki badań z randomizacją (metaanalizy – jeśli liczba badań >1) w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji.	639
Tabela 243. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – bezpieczeństwo; populacja F/MF ≥ 12 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; wyniki badań z randomizacją (metaanalizy – jeśli liczba badań >1) w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji.	642
Tabela 244. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – skuteczność kliniczna; populacja F/MF; 6-11 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; wyniki porównania bezpośredniego w badaniu <i>GALILEO</i>	645
Tabela 245. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – bezpieczeństwo; populacja F/MF; 6-11 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; wyniki porównania bezpośredniego z badania <i>GALILEO</i>	647
Tabela 246. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – skuteczność kliniczna; populacja F/RF i F/G ≥ 12 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs TEZ/IVA lub IVA +SoC; badanie <i>AURORA F/RF F/G</i>	654
Tabela 247. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – bezpieczeństwo; populacja F/RF i F/G ≥ 12 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badanie <i>AURORA F/RF F/G</i>	656
Tabela 248. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – skuteczność kliniczna; populacja F/G ≥ 12 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; wyniki porównania pośredniego opartego na badaniach z randomizacją w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji.	661
Tabela 249. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – skuteczność kliniczna; populacja F/RF ≥ 12 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; wyniki porównania pośredniego opartego na badaniach z randomizacją w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji.	665

Tabela 250. Wyniki szczegółowej oceny ROB2 w badaniu <i>AURORA F/MF</i>	706
Tabela 251. Wyniki szczegółowej oceny ROB2 w badaniu <i>AURORA F/F</i>	708
Tabela 252. Wyniki szczegółowej oceny ROB2 w badaniu <i>AURORA F/RF F/G</i>	711
Tabela 253. Wyniki szczegółowej oceny ROB2 w badaniu <i>GALILEO</i>	713
Tabela 254. Wyniki szczegółowej oceny ROB2 w badaniu <i>KEPLER</i>	716
Tabela 255. Wyniki szczegółowej oceny ROB2 w badaniu <i>Keating 2018</i>	718
Tabela 256. Wyniki szczegółowej oceny ROB2 w badaniu <i>EVOLVE</i>	720
Tabela 257. Wyniki szczegółowej oceny ROB2 w badaniu <i>Donaldson 2018</i>	724
Tabela 258. Wyniki szczegółowej oceny ROB2 w badaniu <i>Schwarz 2020</i>	727
Tabela 259. Wyniki szczegółowej oceny ROB2 w badaniu <i>EXPAND</i>	729
Tabela 260. Wyniki szczegółowej oceny ROB2 w badaniu <i>STRIVE</i>	732
Tabela 261. Wyniki szczegółowej oceny ROB2 w badaniu <i>KONNECTION</i>	734
Tabela 262. Wyniki szczegółowej oceny ROB2 w badaniu <i>KONDUCT</i>	737
Tabela 263. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.....	740
Tabela 264. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.....	742
Tabela 265. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.....	742
Tabela 266. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.....	743
Tabela 267. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	744
Tabela 268. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	744
Tabela 269. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.....	744
Tabela 270. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.....	745
Tabela 271. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.....	745
Tabela 272. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i>).....	746
Tabela 273. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i>).....	748
Tabela 274. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).....	751
Tabela 275. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w ocenie stosowania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w populacji chorych z mukowiscydozą z co najmniej jedną delecją F508 genu CFTR.....	760

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	113
Wykres 2. Podsumowanie oceny RoB2 w badaniach <i>AURORA F/F, Keating 2018</i> oraz <i>KEPLER</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.....	119
Wykres 3. Ocena jakości życia CFQ-R – domena oddechowa; badania <i>AURORA F/F, Keating 2018</i> oraz <i>KEPLER</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.....	138
Wykres 4. Ocena bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1; badania <i>AURORA F/F, Keating 2018</i> oraz <i>KEPLER</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	140
Wykres 5. Ocena bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1 w 4 tyg. w poszczególnych podgrupach badania <i>AURORA F/F, Keating 2018</i> oraz <i>KEPLER</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.....	142
Wykres 6. Częstość infekcyjnych zaostrzeń płucnych; badania <i>AURORA F/F, Keating 2018</i> oraz <i>KEPLER</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.....	145
Wykres 7. Zmiany wskaźnika BMI; badania <i>AURORA F/F</i> oraz <i>KEPLER</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.....	147
Wykres 8. Ocena bezwzględnej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie; badania <i>AURORA F/F</i> oraz <i>Keating 2018</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	149
Wykres 9. Ocena bezwzględnej zmiany stężenia chlorków w pocie w 4 tyg. w poszczególnych podgrupach; badanie <i>AURORA F/F</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.....	150
Wykres 10. Ogólne kategorie AEs; badania <i>AURORA F/F, Keating 2018</i> oraz <i>KEPLER</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.....	154
Wykres 11. Poszczególne AEs – kaszel, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła, ból jamy ustnej i gardła, ból głowy i krwioplucie; badania <i>AURORA F/F, Keating 2018</i> oraz <i>KEPLER</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.....	160
Wykres 12. Poszczególne AEs – zwiększona objętość płwociny, zakażenie górnych dróg oddechowych, wysypka, zwiększenie aktywności aminotransferaz i wzrost stężenia kinazy kreatynowej we krwi; badania <i>AURORA F/F, Keating 2018</i> oraz <i>KEPLER</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	161
Wykres 13. Podsumowanie oceny RoB2 badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.....	171
Wykres 14. Liczba ocenianych pacjentów w analizowanych badaniach, porównanie pośrednie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	186
Wykres 15. Odsetek mężczyzn w analizowanych badaniach, porównanie pośrednie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	186

Wykres 16. Średni wiek osób uwzględnionych w analizowanych badaniach, porównanie pośrednie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	187
Wykres 17. Wyjściowa wartość należna FEV1 w analizowanych badaniach, porównanie pośrednie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	187
Wykres 18. Wyjściowe stężenie chlorków w pocie w analizowanych badaniach, porównanie pośrednie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	188
Wykres 19. Wyjściowy wynik domeny objawów oddechowych kwestionariusza CFQ-R u pacjentów w analizowanych badaniach, porównanie pośrednie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	188
Wykres 20. Ocena bezwzględnej zmiany w kwestionariuszu CFQ-R w obrębie domeny oddechowej (jakość życia); porównanie pośrednie; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	212
Wykres 21. Ocena bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1; porównanie pośrednie; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	214
Wykres 22. Ocena względnej zmiany [%] odsetka wartości należnej FEV1; porównanie pośrednie; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	216
Wykres 23. Ocena bezwzględnej zmiany wartości FEV1 [litry]; porównanie pośrednie; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	218
Wykres 24. Ocena względnej zmiany [%] wartości FEV1 [litry]; porównanie pośrednie; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	219
Wykres 25. Wyniki porównania pośredniego dla oceny ciężkich infekcyjnych zaostrzeń płucnych; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	221
Wykres 26. Wyniki porównania pośredniego dla oceny infekcyjnych zaostrzeń płucnych; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	223
Wykres 27. Zmiana wskaźnika BMI; porównanie pośrednie; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	224
Wykres 28. Ocena średniej bezwzględnej zmiany stężenia chlorków w pocie [mmol/l]; porównanie pośrednie; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	226
Wykres 29. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs ogółem; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	228
Wykres 30. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs związanych z leczeniem; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	230
Wykres 31. Wyniki porównania pośredniego dla oceny ciężkich AEs; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	232
Wykres 32. Wyniki porównania pośredniego dla oceny ciężkich AEs związanych z leczeniem; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	233

Wykres 33. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs prowadzących do zakończenia leczenia; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	235
Wykres 34. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs prowadzących do czasowego wstrzymania leczenia; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	236
Wykres 35. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs o łagodnym nasileniu; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	238
Wykres 36. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs o umiarkowanym nasileniu; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	239
Wykres 37. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs o poważnym nasileniu (<i>severe</i>); populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	241
Wykres 38. Wyniki porównania pośredniego dla oceny utrudnionego oddychania; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	242
Wykres 39. Wyniki porównania pośredniego dla oceny kaszlu; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	244
Wykres 40. Wyniki porównania pośredniego dla oceny bólu głowy; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	245
Wykres 41. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zapalenia błony śluzowej nosa i gardła; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	247
Wykres 42. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększenia ilości plwociny; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	248
Wykres 43. Wyniki porównania pośredniego dla oceny gorączki; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	250
Wykres 44. Wyniki porównania pośredniego dla oceny krwiopłucia; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	251
Wykres 45. Wyniki porównania pośredniego dla oceny bólu jamy ustnej i gardła; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	253
Wykres 46. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zmęczenia; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	254
Wykres 47. Wyniki porównania pośredniego dla oceny nudności; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	256
Wykres 48. Wyniki porównania pośredniego dla oceny biegunki; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	257
Wykres 49. Wyniki porównania pośredniego dla oceny nieżyty nosa; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	258

Wykres 50. Wyniki porównania pośredniego dla oceny występowania wysypki; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	260
Wykres 51. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększonej aktywności ALT $>3 \times$ GGN do $\leq 5 \times$ GGN; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	261
Wykres 52. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększonej aktywności AST $>3 \times$ GGN do $\leq 5 \times$ GGN; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	263
Wykres 53. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększonej aktywności AST $>8 \times$ GGN; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	264
Wykres 54. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększonego stężenia bilirubiny całkowitej $>1,5 \times$ GGN do $\leq 2 \times$ GGN; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	266
Wykres 55. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększonego stężenia bilirubiny całkowitej $>2 \times$ GGN do $\leq 3 \times$ GGN; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F w wieku ≥ 12 lat.	267
Wykres 56. Podsumowanie oceny RoB2 w badaniach <i>AURORA F/MF</i> i <i>Keating 2018</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.	317
Wykres 57. Ocena jakości życia CFQ-R – domena oddechowa; badania <i>AURORA F/MF</i> oraz <i>Keating 2018</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+ SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.	334
Wykres 58. Ocena bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1; badania <i>AURORA F/MF</i> oraz <i>Keating 2018</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.	337
Wykres 59. Ocena bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1 po 4 tyg. w poszczególnych podgrupach; badanie <i>AURORA F/MF</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.	339
Wykres 60. Częstość infekcyjnych zaostrzeń płucnych; badania <i>AURORA F/MF</i> oraz <i>Keating 2018</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.	344
Wykres 61. Ocena bezwzględnej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie; badania <i>AURORA F/MF</i> oraz <i>Keating 2018</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.	346
Wykres 62. Ogólne kategorie AEs; badania <i>AURORA F/MF</i> oraz <i>Keating 2018</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.	350
Wykres 63. Poszczególne AEs; badania <i>AURORA F/MF</i> oraz <i>Keating 2018</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF w wieku ≥ 12 lat.	355
Wykres 64. Podsumowanie oceny RoB2 w badaniu <i>GALILEO</i> (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF, wiek 6-11 lat).	361
Wykres 65. Podsumowanie oceny RoB2 badania <i>AURORA F/RF F/G</i> ; populacja F/RF oraz F/G w wieku ≥ 12 lat.	400
Wykres 66. Zmiany od wartości wyjściowej parametru ppFEV1 w określonych podgrupach chorych, w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC badania <i>AURORA F/RF F/G</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC lub PBO+IVA+SoC; populacja F/RF oraz F/G w wieku ≥ 12 lat.	414

Wykres 67. Różnice w zmianie parametru ppFEV1 w określonych podgrupach chorych; badanie *AURORA F/RF F/G*; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC lub PBO+IVA+SoC; populacja F/RF oraz F/G w wieku ≥ 12 lat. 415

Wykres 68. Podsumowanie oceny RoB2 badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim; populacja F/G w wieku ≥ 12 lat..... 431

Wykres 69. [redacted] 443

Wykres 70. [redacted] 443

Wykres 71. [redacted] 444

Wykres 72. [redacted] 444

Wykres 73. [redacted] 444

Wykres 74. [redacted] 445

Wykres 75. [redacted] 445

Wykres 76. [redacted] 459

Wykres 77. [redacted] 462

Wykres 78. [redacted] 464

Wykres 79. [redacted] 466

Wykres 80. [redacted] 467

Wykres 81. [redacted] 469

Wykres 82. Podsumowanie oceny RoB2 badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim; populacja F/RF w wieku ≥ 12 lat..... 475

Wykres 83. [redacted] 482

Wykres 84.	482
Wykres 85.	482
Wykres 86.	483
Wykres 87.	483
Wykres 88.	483
Wykres 89.	484
Wykres 90.	496
Wykres 91.	499
Wykres 92.	501
Wykres 93.	503
Wykres 94.	504
Wykres 95.	506

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.
- Anderson 2021** Anderson A, McCoy L, Pettit RS, Wright BA, Lubsch . Early insurance coverage of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor for cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2021; 56(12):4053-4054
- 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/>
- APD Kaftrio 2022** Aestimo s.c. Analiza problemu decyzyjnego – Kaftrio® + Kalydeco® (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR). Kraków 2022
- 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.
- Bacon 2022** Bacon DR, Stapleton A, Goralski JL, Ebert CS Jr, Thorp BD, Nouraiie M, Shaffer AD, Senior BA, Lee SE, Zemke AC, Kimple A. Olfaction before and after initiation of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in a cystic fibrosis cohort. *Int Forum Allergy Rhinol* 2022; 12(2):223-226
- 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
- Bailey 2021** Bailey J, Rozga M, McDonald CM, Bowser EK, Farnham K, Mangus M, Padula L, Porco K, Alvarez J. Effect of CFTR Modulators on Anthropometric Parameters in Individuals with Cystic Fibrosis: An Evidence Analysis Center Systematic Review. *J Acad Nutr Diet* 2021; 121(7):1364-137800
- Barry 2021** Barry PJ, Mall MA, Álvarez A, Colombo C, de Winter-de Groot KM, Fajac I, McBennett KA, McKone EF, Ramsey BW, Sutharsan S, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Ahluwalia N, Jun LS, Moskowitz SM, Prieto-Centurion V, Tian S, Waltz D, Xuan F, Zhang Y, Rowe SM, Polineni .

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

- Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del-Gating and -Residual Function Genotypes. *N Engl J Med* 2021; 385(9):815-825
- Birmingham 2021** Birmingham B, Rueschhoff A, Ratti G, Nesmith A, Goodwin D, Gray S, Flume P, Solomon GM, Cohen L, Garcia B. Short-term effect of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor on lung function and transplant planning in cystic fibrosis patients with advanced lung disease. *J Cyst Fibros* 2021; 20(5):768-771
- Beswick 2022** Beswick DM, Humphries SM, Balkissoon CD, Strand M, Vladar EK, Lynch DA, Taylor-Cousar J. Impact of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Therapy on Chronic Rhinosinusitis and Health Status: Deep Learning CT Analysis and Patient-reported Outcomes. *Ann Am Thorac Soc* 2022; 19(1):12-19
- Beswick 2022a** Beswick DM, Humphries SM, Balkissoon CD, Strand M, Vladar EK, Ramakrishnan VR, Taylor-Cousar J. Olfactory dysfunction in cystic fibrosis: Impact of CFTR modulator therapy. *J Cyst Fibros* 2021
- 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.
- Burgel 2021** Burgel P-R, Durieu I, Chiron R, Ramel S, Danner-Boucher I, Prevotat A, Grenet D, Marguet C, Reynaud-Gaubert M, Macey J, Mely L, Fanton A, Quetant S, Lemonnier L, Paillasseur J-L, Da Silva J, Martin C (2021) Rapid Improvement After Starting Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. <https://doi.org/10.1164/rccm.202011-4153oc>
- Carnovale 2021** Carnovale V, Iacotucci P, Terlizzi V, Colangelo C, Medio P, Ferrillo L, De Gregorio F, Francalanci M, Taccetti G, Buonauro S, d'Ippolito M, Marsicovetere G, D'Andria M, Ferrara N, Salvatore . Effectiveness and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease with the Phe508del/minimal function genotype. *Respir Med* 2021; 189:106646
- 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.
- ChPL Kaftrio 2022** Kaftrio: EPAR - Product information. Last updated: 18/03/2022.
Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio>.
Data ostatniego dostępu: 24.05.2022 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 2022** Wpis w bazie clinicaltrials.gov dotyczący badania VX18-445-109 dostępny online pod adresem: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04105972>
Data ostatniego dostępu: 06.04.2022 r.

- Dagenais 2020** Dagenais RVE, Su VCH, Quon B. Real-World Safety of CFTR Modulators in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *J Clin Med* 2020; 10(1)
- Daines 2021** Daines CL, Tullis E, Costa S, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in People With Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele: 96-Week Interim Results From an Open-Label Extension Study. Presented at the 35th Annual North American Cystic Fibrosis Conference (virtual), 2-5 November 2021, Poster 681.
- 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.
- Davies 2018** Davies, J. C., Moskowitz, S. M., Brown, C., Horsley, A., Mall, M. A., McKone, E. F., et al.. VX-659-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379 (17), 1599–1611. doi:10.1056/NEJMoa1807119
- De Boeck 2014** De Boeck K, Munck A, Walker S, Faro A, Hiatt P, Gilmartin G, Higgins . Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *J Cyst Fibros* 2014; 13(6):674-680
- DiMango 2020** DiMango E, Overdeest J, Keating C, Francis SF, Dansky D, Gudis D (2020) Effect of highly effective modulator treatment on sinonasal symptoms in cystic fibrosis. *J CystFibros*. S1569–1993(20):30794–3. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.07.002>
- DiMango 2021** DiMango E, Overdeest J, Keating C, Francis SF, Dansky D, Gudis . Effect of highly effective modulator treatment on sinonasal symptoms in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2021; 20(3):460-463
- DiMango 2021a** DiMango E, Spielman DB, Overdeest J, Keating C, Francis SF, Dansky D, Gudis D. Effect of highly effective modulator therapy on quality of life in adults with cystic fibrosis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2021; 11(1):75-78
- Djavid 2021** Djavid AR, Thompson AE, Irace AL, Gusman E, Altman K, DiMango EA, Keating C. Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Advanced Cystic Fibrosis Lung Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2021; 18(11):1924-1927
- Donaldson 2018** Donaldson SH, Pilewski JM, Griesse M, Cooke J, Viswanathan L, Tullis E, Davies JC, Lekstrom-Himes JA, Wang L. 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
- Douglas 2021** Douglas JE, Civantos AM, Locke TB, Sweis AM, Hadjiliadis D, Hong G, Dorgan DJ, Kohanski MA, Palmer JN, Adappa ND (2021) Impact of novel CFTR modulator on sinonasal quality of life in adult patients with cystic fibrosis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 11(2):201–203. <https://doi.org/10.1002/alr.22716>
- 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 2022** 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: 26.05.2022 r.
- EPAR Kaftrio 2021** EPAR Kaftrio 2021. EMA. Assessment report. Kaftrio. EMA/713972/2021. 11 November 2021. Dostępne online na stronie: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-h-c-005269-x-0008-g-epar-public-assessment-report-variation_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- EPAR Symkevi 2020** EMA. Assessment report. Symkevi. EMA/48399/2021. 17 September 2020. Dostępne online na stronie: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/symkevi-h-c-4682-x-0015-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.03.2022 r.
- Espel 2018** Espel JC, Palac HL, Bharat A, Cullina J, Prickett M, Sala M, McColley SA, Jain M. The relationship between sweat chloride levels and mortality in cystic fibrosis varies by individual genotype. *J Cyst Fibros* 2018; 17(1):34-42.
- EudraVigilance 2022** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>
Data ostatniego dostępu: 26.05.2022 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: 26.05.2022 r.
- FDA 2022** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostęp online pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 26.05.2022 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.
- FitzMaurice 2022** FitzMaurice TS, McCann C, Nazareth D, Shaw M, McNamara PS, Walshaw M. Measuring the effect of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor combination therapy on the respiratory pump in people with CF using dynamic chest radiography. *J Cyst Fibros* 2022
- 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.
- Gabillard-Lefort 2022** Gabillard-Lefort C, Casey M, Glasgow A M A, Boland F, Kerr O, Marron E, Lyons A M, Gunaratnam C, McElvaney N G, Reeves E. Trikafta Rescues CFTR

Kaftrio® + Kalydeco®
(elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor
+ iwacaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

- and Lowers Monocyte P2X7R-induced Inflammasome Activation in Cystic Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2022; 205(7):783-794
- 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.
- Graeber 2021** Graeber SY, Vitzthum C, Pallenberg ST, Naehrlich L, Stahl M, Rohrbach A, Drescher M, Minso R, Ringshausen FC, Rueckes-Nilges C, Klajda J, Berges J, Yu Y, Scheuermann H, Hirtz S, Sommerburg O, Dittrich AM, Tümmler B, Mall M. Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Therapy on CFTR Function in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two F508del Alleles. *Am J Respir Crit Care Med* 2021
- 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 2021** Griese M, Costa S, Linnemann RW, Mall MA, McKone EF, Polineni D, Quon BS, Ringshausen FC, Taylor-Cousar JL, Withers NJ, Moskowitz SM, Daines C. Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for 24 Weeks or Longer in People with Cystic Fibrosis and One or More F508del Alleles: Interim Results of an Open-Label Phase 3 Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203(3):381-385
- 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.
- Heijerman 2019** Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, Mall MA et al (2019) 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*. 394(10212):1940–1948.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32597-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32597-8)
- Higgins 2022** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. 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.
- Johnson 2020** Johnson BJ, Choby GW, O'Brien E. Chronic rhinosinusitis in patients with cystic fibrosis-Current management and new treatments. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2020; 5(3):368-374
- 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 (2018) VX-445–Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med.* 379(17):1612–1620. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1807120>
- 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.
- Keyte 2022** Keyte R, Kauser S, Mantzios M, Egan . The psychological implications and health risks of cystic fibrosis pre- and post- CFTR modulator therapy. *Chronic Illness* 2022
- Kim M D, Bengtson C D, Yoshida M, Niloy A J, Dennis J S, Baumlin N, Salathe . Losartan ameliorates TGF-β1-induced CFTR dysfunction and improves correction by cystic fibrosis modulator therapies. *J Clin Invest* 2022
- Kim 2022**
- Korten 2022** Korten I, Kieninger E, Krueger L, Bullo M, Flück C E, Latzin P, Casaulta C, Boettcher . Short-Term Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination on Glucose Tolerance in Young People With Cystic Fibrosis—An Observational Pilot Study. *Frontiers in Pediatrics* 2022; 10
- Krajewska 2022** Krajewska J, Zub K, Słowikowski A, Zatoński . Chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis: a review of therapeutic options. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* 2022; 279(1)
- Kurz 2022** Kurz J M, Ramsey K A, Rodriguez R, Spycher B, Fischer Biner R, Latzin P, Singer F. Association of lung clearance index with survival in individuals with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2022; 59(3).
- 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
- Mall 2021** Mall M, Brugha R, Gartner S, Legg J, Mondejar-Lopez P, Prais D; Reix P, Stehling F, Ahluwalia N; Arteaga-Solis E, Bruinsma BG, Jennings M, Moskowitz SM, Weinstock T, Wu P, Davies J, Wainwright C. Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children with Cystic Fibrosis Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation: A

- Phase 3b, Randomized, Placebo-Controlled Study. Presented at the 24th Deutsche Mukoviszidose-Tagung (DMT) (virtual), 19-20 November 2021
- Martin 2021** Martin C, Burnet E, Ronayette-Preira A, de Carli P, Martin J, Delmas L, Prieur B, Burgel P. Patient perspectives following initiation of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis and advanced lung disease. *Respir Med Res* 2021; 80:100829
- Martin 2022** Martin C, Reynaud-Gaubert M, Hamidfar R, Durieu I, Murriss-Espin M, Danner-Boucher I, Chiron R, Leroy S, Douvry B, Grenet D, Mely L, Ramel S, Montcouquiol S, Lemonnier L, Burnet E, Paillasseur JL, Da Silva J, Burgel P. Sustained effectiveness of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in lung transplant candidates with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2022
- 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.
- McElvaney 2018** McElvaney OJ, Gunaratnam C, McElvaney OF, Bagwe I, Reeves EP, McElvaney N. Emerging pharmacotherapies in cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med* 2018; 12(10):843-855
- McKone 2006** McKone EF, Goss CH, Aitken ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest* 2006; 130(5):1441-1447.
- McKone 2015** McKone EF, Velentgas P, Swenson AJ, Goss CH. Association of sweat chloride concentration at time of diagnosis and CFTR genotype with mortality and cystic fibrosis phenotype. *J Cyst Fibros* 2015; 14(5):580-586.
- Meoli 2021** Meoli A, Fainardi V, Deolmi M, Chiopris G, Marinelli F, Caminiti C, Esposito S, Pisi. State of the art on approved cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (Cftr) modulators and triple-combination therapy. *Pharmaceuticals* 2021; 14(9)
- 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
- Miller 2022** Miller AC, Harris LM, Cavanaugh JE, Abou Alaiwa M, Stoltz DA, Hornick DB, Polgreen P. The rapid reduction of infection-related visits and antibiotic use among people with cystic fibrosis after starting Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor. *Clin Infect Dis* 2022
- 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.
- Moss 2015** Moss RB, Flume PA, Elborn JS, Cooke J, Rowe SM, McColley SA, Rubenstein RC, Higgins . Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg117His-CFTR mutation: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2015; 3(7):524-533
- 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

- MZ 21/02/2022** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2022 r.
- 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>.
- Nichols 2021** Nichols DP, Paynter AC, Heltshe SL, Donaldson SH, Frederick CA, Freedman SD, Gelfond D, Hoffman LR, Kelly A, Narkewicz MR, Pittman JE, Ratjen F, Rosenfeld M, Sagel SD, Schwarzenberg SJ, Singh PK, Solomon GM, Stalvey MS, Clancy JP, Kirby S, Van Daltsen JM, Kloster MH, Rowe S. Clinical Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in People with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2021
- Nichols 2021a** Nichols DP, Donaldson SH, Frederick CA, Freedman SD, Gelfond D, Hoffman LR, Kelly A, Narkewicz MR, Pittman JE, Ratjen F, Sagel SD, Rosenfeld M, Schwarzenberg SJ, Singh PK, Solomon GM, Stalvey MS, Kirby S, VanDaltsen JM, Clancy JP, Rowe S. PROMISE: Working with the CF community to understand emerging clinical and research needs for those treated with highly effective CFTR modulator therapy. *J Cyst Fibros* 2021; 20(2):205-212
- 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'Connor 2021** O'Connor KE, Goodwin DL, NeSmith A, Garcia B, Mingora C, Ladores SL, Rowe SM, Krick S, Solomon G. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor resolves subfertility in females with CF: A two center case series. *J Cyst Fibros* 2021; 20(3):399-401
- O'Shea 2021** O'Shea KM, O'Carroll OM, Carroll C, Grogan B, Connolly A, O'Shaughnessy L, Nicholson TT, Gallagher CG, McKone E. Efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease. *Eur Respir J* 2021; 57(2)
- 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
- Pallenberg 2021** Pallenberg ST, Junge S, Ringshausen FC, Sauer-Heilborn A, Hansen G, Dittrich AM, Tümmler B, Nietert . CFTR modulation with elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis assessed by the β -adrenergic sweat rate assay. *J Cyst Fibros* 2021
- Petersen 2021** Petersen MC, Begnel L, Wallendorf M, Litvin . Effect of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor on body weight and metabolic parameters in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2021
- PRAC 2021** Sprawozdania ze spotkania komisji PRAC, 7-10 czerwca 2021
Dostępne pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-7-10-june-2021_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.05.2022 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.
- Ramos 2021** Ramos K J, Wai T H, Sykes J, Ma X, Stephenson A L, Jennerich A L, Kapnadak S G, Mayer-Hamblett N, Goss C H. Validation of the French 3-year prognostic score for death or lung transplant in the United States cystic fibrosis population. *J Cyst Fibros* 2021
- Ramsey 2011** Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, Griese M, McKone EF, Wainwright CE, Konstan MW, Moss R, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Rowe SM, Dong Q, Rodriguez S, Yen K, Ordoñez C, Elborn J. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011; 365(18):1663-1672
- Ratjen 2017** Ratjen, F. H. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*, 2017;557-567.
- Ratjen 2021** Ratjen F, Escobar H, Gaffin J; McColley S; Roesch E; Ruiz F; Wainwright C; Ahluwalia N; Chu C; Noel S; Moskowitz S; Waltz D; Weinstock T; Davies J. 562: Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children aged 6 and older with cystic fibrosis and at least 1 F508del allele: Interim results from a Phase 3 open-label extension study (VX19-445-107). *Journal of Cystic Fibrosis*. 2021;20:S265. [doi.org/10.1016/S1569-1993\(21\)01985-8](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(21)01985-8)
Presented at the North American Cystic Fibrosis Conference (virtual), 2-5 November 2021, Poster 562.
- 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.
- Rowe 2017** 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 J. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 2017; 377(21):2024-2035
- 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)L165-172.
- 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 B. Tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis who stopped lumacaftor/ivacaftor due to respiratory adverse events. *J Cyst Fibros* 2021; 20(2):228-233
- Scully 2021** Scully KJ, Marchetti P, Sawicki GS, Uluer A, Cernadas M, Cagnina RE, Kennedy JC, Putman M. The effect of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) on glycemia in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2021
- 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>
- Sosinski 2021** Sosinski LM, H CM, Neugebauer KA, Ghuneim LJ, Guzior DV, Castillo-Bahena A, Mielke J, Thomas R, McClelland M, Conrad D, Quinn R. A restructuring of microbiome niche space is associated with Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor therapy in the cystic fibrosis lung. *J Cyst Fibros* 2021
- 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 pacjenckich 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: 23.05.2022 r.
- Stanowisko PTM, KKdsChP i KKdsChPD 2021** Stanowisko Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy, Konsultanta Krajowego ds. Chorób Płuc, Konsultanta Krajowego ds. Chorób Płuc Dzieci w sprawie Rekomendacji nr 68/2021 dnia 10 czerwca 2021r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Kaftrio (iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor) i Kalydeco (iwakaftor) w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu iwakaftoru w skojarzeniu z tezakaftorem i eleksakaftorem” u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR z minimalną wartością funkcji. Warszawa, dn. 14.06.2021 r. Dostępne online na stronie: <https://pcfs.pl/wp-content/uploads/2021/06/Stanowisko-PTM-i-Konsultantow.pdf>
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

- Stapleton 2022** Stapleton AL, Kimple AJ, Goralski JL, Nourai SM, Branstetter BF, Shaffer AD, Pilewski JM, Senior BA, Lee SE, Zemke AC. Elexacaftor-Tezacaftor- Ivacaftor improves sinonasal outcomes in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2022 Mar 14:S1569-1993(22)00051-0.
- 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.
- Stylemans 2022** Stylemans D, Darquenne C, Schuermans D, Verbanck S, Vanderhelst . Peripheral lung effect of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in adult cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2022; 21(1):160-163
- Sutharsan 2021** Sutharsan S, McKone EF, Downey DG, Duckers J, MacGregor G, Tullis E, Van Braeckel E, Wainwright CE, Watson D, Ahluwalia N, Bruinsma BG, Harris C, Lam AP, Lou Y, Moskowitz SM, Tian S, Yuan J, Waltz D, Mall M. Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2021
- 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 J. 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-Cousar 2021** Taylor-Cousar JL, Jain . Maternal and fetal outcomes following elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor use during pregnancy and lactation. *J Cyst Fibros* 2021; 20(3):402-406
- 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.
- Tice 2021** Tice JA, Kuntz KM, Wherry K, Seidner M, Rind DM, Pearson S. The effectiveness and value of novel treatments for cystic fibrosis. *J Manag Care Spec Pharm* 2021; 27(2):276-280
- URPL 2022** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0?page=14%2C0>
Data ostatniego dostępu: 26.05.2022 r.

- ██████████ Materiały dostarczone przez podmiot odpowiedzialny: ELX/TEZ/IVA Indirect Treatment Comparison Technical Summary. Indirect Treatment Comparisons in F/F patients. June 2021.
- ██████████ Materiały dostarczone przez podmiot odpowiedzialny: Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor and Ivacaftor for the Treatment of People With Cystic Fibrosis Aged 6 Years and Older. Global Value Dossier, Version 5.0, Updated April 13, 2022.
- VigiAccess 2022** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 26.05.2022 r.
- Wang 2022** Wang Y, Ma B, Li W, Li. Efficacy and Safety of Triple Combination Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulators in Patients With Cystic Fibrosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Pharmacology* 2022; 13
- 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.
- Welsner 2022** Welsner M, Schulte T, Dietz-Terjung S, Weinreich G, Stehling F, Taube C, Strassburg S, Schoebel C, Sutharsan. Effect of Triple Combination CFTR Modulator Therapy on Sleep in Adult Patients with Cystic Fibrosis. *Respiration* 2022:1-9
- Westhölter 2022** Westhölter D, Schumacher F, Wülfinghoff N, Sutharsan S, Strassburg S, Kleuser B, Horn PA, Reuter S, Gulbins E, Taube C, Welsner. CFTR modulator therapy alters plasma sphingolipid profiles in people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2022
- Wucherpennig 2022** Wucherpennig L, Triphan S M F, Wege S, Kauczor H U, Heussel C P, Schmitt N, Wuenemann F, Mayer V L, Sommerburg O, Mall M A, Eichinger M, Wielpütz M. Magnetic resonance imaging detects improvements of pulmonary and paranasal sinus abnormalities in response to elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy in adults with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2022
- Zaher 2021** Zaher A, ElSaygh J, ElSori D, ElSaygh H, Sanni . A Review of Trikafta: Triple Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Modulator Therapy. *Cureus* 2021; 13(7):e16144
- Zemanick 2021** Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, Gibson RL, Mall MA, McKone EF, McNally P, Ramsey BW, Rayment JH, Rowe SM, Tullis E, Ahluwalia N, Chu C, Ho T, Moskowitz SM, Noel S, Tian S, Waltz D, Weinstock TG, Xuan F, Wainwright CE, McColley S. A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203(12):1522-1532