

**Kaftrio<sup>®</sup> + Kalydeco<sup>®</sup>**  
(iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor +  
iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy  
u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat,  
którzy mają co najmniej jedną mutację  
F508del genu mukowiscydozowego  
przezbłonowego regulatora  
przewodnictwa CFTR

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, kwiecień 2024

**Autorzy**

[REDACTED]  
[REDACTED]

**Konsultacje**

[REDACTED]  
[REDACTED]

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel/fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Zamawiający**

[REDACTED]

**Tajemnica przedsiębiorstwa**

Informacje przedstawione w niniejszej analizie, które nie zostały ujawnione do wiadomości publicznej, stanowią tajemnicę przedsiębiorstwa Wnioskodawcy i jako takie podlegają ochronie na podstawie przepisów ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (tj. Dz. U. z 2022 r. poz. 1233). W szczególności nie mogą one zostać ujawnione w ramach dostępu do informacji publicznej zgodnie z art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (tj. Dz. U. z 2022 r. poz. 902).

# Spis treści

|  |           |
|--|-----------|
| Wykaz skrótów i akronimów .....  | 5         |
| Streszczenie .....   | 7         |
| <b>1 Cel pracy.....</b>  | <b>12</b> |
| <b>2 Metodyka.....</b>   | <b>14</b> |
| 2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych.....  | 14        |
| 2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia .....   | 14        |
| 2.3 Strategia ekstrakcji danych.....   | 19        |
| 2.4 Ocena jakości informacji.....  | 20        |
| 2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne) .....                 | 20        |
| 2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne).....                | 20        |
| <b>3 Wyniki przeglądu systematycznego.....</b>   | <b>21</b> |
| 3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych ... | 21        |
| 3.1.1 Opracowania pierwotne .....  | 21        |
| 3.1.2 Badania efektywności praktycznej.....  | 25        |
| 3.1.3 Opracowania wtórne.....  | 26        |
| 3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych .....                | 28        |
| 3.3 Skrótowa charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do analizy .....     | 33        |
| 3.4 Ocena jakości informacji.....  | 55        |
| 3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....  | 57        |
| <b>4 Analiza wyników badań pierwotnych.....</b>  | <b>59</b> |
| 4.1 Skuteczność leczenia .....   | 59        |
| 4.1.1 Populacja w wieku 2-5 lat.....   | 60        |
| 4.1.2 Populacja w wieku 6-11 lat.....  | 65        |
| 4.1.3 Populacja w wieku ≥12 lat .....  | 69        |
| 4.2 Jakość życia.....  | 71        |
| 4.2.1 Populacja w wieku 2-5 lat (F/F, F/MF, F/RF, F/G oraz F/inna) .....                   | 71        |
| 4.2.2 Populacja w wieku 6-11 lat.....  | 72        |
| 4.2.3 Populacja w wieku ≥ 12 lat.....  | 73        |
| 4.3 Profil bezpieczeństwa .....  | 74        |
| 4.3.1 Populacja w wieku 2-5 lat.....   | 74        |
| 4.3.2 Populacja w wieku 6-11 lat.....  | 77        |
| 4.3.3 Populacja w wieku ≥ 12 lat.....  | 82        |
| <b>5 Analiza wyników fazy wydłużonej badań.....</b>  | <b>85</b> |
| 5.1 AURORA 2-5 OLE .....   | 85        |
| 5.1.1 Analiza wyników .....  | 85        |
| 5.2 . AURORA 6-11 OLE .....  | 85        |

|   |   |            |
|---|---|------------|
| 5.2.1   | Analiza skuteczności oraz jakość życia.....                       | 86         |
| 5.2.2   | Profil bezpieczeństwa .....                                       | 86         |
| <b>6</b>  | <b>Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa .....</b>     | <b>88</b>  |
| 6.1.1   | European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports..... | 88         |
| 6.1.2   | VigiAccess .....  | 90         |
| <b>7</b>  | <b>Analiza wyników efektywności praktycznej .....</b>             | <b>93</b>  |
| <b>8</b>  | <b>Dyskusja i ograniczenia .....</b>                              | <b>98</b>  |
| 8.1   | Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki .....                   | 98         |
| 8.2   | Zidentyfikowane ograniczenia.....                                 | 101        |
| 8.3   | Wyniki innych analiz .....  | 102        |
| 8.4   | Siła dowodów .....  | 103        |
| <b>9</b>  | <b>Wnioski .....</b>  | <b>110</b> |
| <b>Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych.....</b>  |   | <b>111</b> |
|   | Identyfikacja opracowań pierwotnych .....                         | 111        |
|   | Identyfikacja badań efektywności praktycznej .....                | 113        |
|   | Identyfikacja opracowań wtórnych.....                             | 115        |
|   | Identyfikacja opracowań pierwotnych dla komparatorów .....        | 118        |
| <b>Aneks 2. Prace włączone do opracowania.....</b>  |   | <b>120</b> |
|   | Badania pierwotne .....   | 120        |
|   | Badania efektywności praktycznej .....                            | 122        |
|   | Opracowania wtórne.....   | 122        |
|   | Badania pierwotne dla komparatorów .....                          | 123        |
| <b>Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania .....</b>  |   | <b>124</b> |
|   | Badania pierwotne .....   | 124        |
|   | Badania efektywności praktycznej .....                            | 126        |
|   | Opracowania wtórne.....   | 134        |
| <b>Aneks 4. Wyniki przeszukiwania rejestrów badań klinicznych.....</b>  |   | <b>137</b> |
|   | Clinicaltrials.gov .....  | 137        |
|   | clinicaltrialsregister.eu .....                                   | 137        |
| <b>Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych .....</b> |   | <b>139</b> |
| <b>Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych .....</b>                              |   | <b>157</b> |
| <b>Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania .....</b>   |   | <b>161</b> |
| <b>Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania .....</b>                             |   | <b>163</b> |
| <b>Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań .....</b>   |   | <b>167</b> |
| <b>Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego.....</b>  |   | <b>171</b> |
| <b>Aneks 11. Ocena jakości badań jednoramiennych.....</b>   |   | <b>177</b> |
| <b>Aneks 12. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR 2 .....</b>   |   | <b>178</b> |



|  |            |
|--|------------|
| <b>Aneks 13. Właściwości farmakokinetyczne .....</b>   | <b>184</b> |
| <b>Aneks 14. Formularze ekstrakcji danych .....</b>  | <b>186</b> |
| <b>Aneks 15. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody<br/>medyczne.....</b> | <b>187</b> |
| <b>Spis rysunków.....</b>  | <b>192</b> |
| <b>Spis tabel .....</b>  | <b>193</b> |
| <b>Bibliografia .....</b>  | <b>197</b> |

## Wykaz skrótów i akronimów

|                    |  |
|--------------------|--|
| AE                 | Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )   |
| AOTMiT             | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji   |
| APD                | Analiza Problemu Decyzyjnego   |
| AWMSG              | Walijska agencja HTA - All Wales Medicines Strategy Group  |
| b. d.              | Brak danych  |
| BMI                | Wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i> )   |
| CADTH              | Kandadyjska agencja HTA - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health   |
| CF                 | mukowiscydoza (ang. <i>cystic fibrosis</i> )   |
| CHMP               | Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> )      |
| CI                 | przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )   |
| CFQ-R              | kwestionariusz dotyczący mukowiscydozy - poprawiony (ang. <i>The Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> )             |
| CFTR               | Transbłonowy regulator przewodnictwa w mukowiscydozie (ang. <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i> ) |
| CHMP               | Komitet ds. produktów leczniczych stosowanych u ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> )      |
| ChPL               | Charakterystyka produktu leczniczego   |
| CI                 | Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )   |
| ELX                | Eleksakaftor (ang. <i>elexacaftor</i> )  |
| EMA                | Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)   |
| EPAR               | Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające (ang. <i>european public assessment report</i> )                           |
| FEV                | wymuszona objętość wydechowa (ang. <i>forced expiratory volume</i> )   |
| FVC                | wymuszona pojemność życiowa (ang. <i>forced vital capacity</i> )   |
| F/F                | F508del/ F508del   |
| F/G                | F508del/ bramkowania   |
| F/MF               | F508del/mutacja minimalnej funkcji   |
| F/RF               | F508del/mutacja funkcji rezydualnej  |
| G-BA               | Niemiecka agencja HTA - Gemeinsamer Bundesausschuss  |
| GRADE              | System oceny dowodów i zaleceń - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation                       |
| HAS                | Francuska agencja HTA - Haute Autorite de Sante  |
| HR                 | ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i> )  |
| HTA                | Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )   |
| IQWiG              | Niemiecka agencja HTA - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen                                 |
| ITT                | populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i> )                           |
| IVA                | iwakaftor (ang. <i>ivacaftor</i> )   |
| LCI <sub>2,5</sub> | wskaźnik klirensu płucnego (ang. <i>lung clearance index</i> )   |
| LUM                | lumakaftor (ang. <i>lumacaftor</i> )   |

|                    |  |
|--------------------|--|
| M1-TEZ             | Metabolit tezakafтору  |
| MZ                 | Ministerstwo Zdrowia   |
| n.d.               | nie dotyczy  |
| n.r.               | nie raportowano  |
| NCPE               | Irlandzka agencja HTA - National Centre for Pharmacoeconomics  |
| NFZ                | Narodowy Fundusz Zdrowia   |
| NICE               | Brytyjska agencja HTA - National Institute for health and Care Excellence  |
| NIHR               | Brytyjski narodowy instytut badawczy - National Institute for Health Research  |
| NNTB               | liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i> ) |
| NNTH               | liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i> ) |
| OR                 | iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )   |
| p                  | istotność statystyczna   |
| PBO                | placebo  |
| PBS                | Australijska agencja HTA - Pharmaceutical Benefits Scheme  |
| PEx                | zaostrzenia płucne (ang. <i>pulmonary exacerbations</i> )  |
| PICOS              | Populacja, interwencja, komparator. wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes. Study</i> )  |
| ppFEV <sub>1</sub> | Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa. Odsetek wartości należnej dla płci, wieku i wzrostu (ang. <i>Percent Predicted Forced Expiratory Volume In One Second</i> )   |
| QoL                | jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i> )  |
| RCT                | Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomised controlled trial</i> )   |
| RD                 | różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )  |
| RSS                | schemat podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )   |
| SD                 | odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )   |
| SIGN               | Scottish Intercollegiate Guidelines Network  |
| SMC                | Szkocka agencja HTA - Scottish Medicines Consortium  |
| SoC                | standardowe leczenie (ang. <i>standard of care</i> )   |
| SR                 | przegląd systematyczny (ang. <i>systematic review</i> )  |
| SwCl               | chlorek potu (ang. <i>sweat chloride</i> )   |
| TEZ                | tezakaftor (ang. <i>tezacافتor</i> )   |
| UK                 | Zjednoczone Królestwo, Wielka Brytania   |
| ZN                 | Niderlandzka agencja HTA - Zorginstituut Nederland   |

# Streszczenie

## Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania Kaftrio® + Kalydeco® (iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów:

- w wieku od 2 do poniżej 6 lat z przynajmniej jedną mutacją F508del;
- w wieku od 6 do poniżej 12 lat z przynajmniej jedną mutacją F508del;
- od 12 roku życia z mutacją F508del na jednym allelu i mutacją inną niż F508del lub mutacją funkcji minimalnej (MF) na drugim allelu.

## Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali RoB2 wg Cochrane dla badań randomizowanych oraz skali NICE dla badań jednoramiennych. Porównanie przeprowadzono poprzez zestawienie wyników, porównanie bezpośrednie oraz porównanie pośrednie. Ocenę opracowań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR 2.

## Wyniki

W toku przeszukiwania baz danych oraz w oparciu o przegląd materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa 5 badań, w tym 2 badania randomizowane (GALILEO, Barry 2021) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IVA/TEZ/ELX+IVA oraz 4 badania jednoramienne, które opisano w celu poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa (AURORA 2-5, AURORA 2-5 OLE, AURORA 6-11, AURORA 6-11 OLE).

Na podstawie zidentyfikowanych badań, możliwe było wykonanie porównań bezpośrednich IVA/TEZ/ELX+IVA vs IVA lub IVA/TEZ+IVA (badanie Barry 2021) oraz IVA/TEZ/ELX+IVA vs placebo (badanie GALILEO), porównania pośredniego IVA/TEZ/ELX+IVA vs Placebo za pomocą wspólnego komparatora – IVA/TEZ+IVA (badania EVOLVE oraz Barry 2021). Pozostałe porównania polegały na zestawieniu wyników poszczególnych ramion z badań jednoramiennych oraz RCT (AURORA 2-5 vs McNamara 2019 (IVA/TEZ/ELX+IVA vs LUM/IVA) oraz AURORA 6-11 vs VX16-661-115 (IVA/TEZ/ELX+IVA vs IVA/TEZ+IVA)).

Porównanie przeprowadzono dla następujących punktów końcowych: zmiana stężenia chlorku w pocie, zmiana wskaźnika klirensu płucnego, zmiana wskaźnika BMI, zmiana wskaźnika BMI w stosunku do wieku, średnia zmiana elastazy-1 w kale, zmiana ppFEV1 oraz zmiana w punktacji domeny oddechowej CFQ-R. Analiza skuteczności wykazała, że wnioskowany lek jest skuteczny w zakresie ocenianych punktów końcowych. Wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa wskazały na akceptowalny profil bezpieczeństwa leczenia, porównywalny z innymi substancjami stosowanymi aktualnie w analizowanym wskazaniu. Mimo braku kontrolowanych badań klinicznych dla poszczególnych rozważanych subpopulacji z uwagi na wiek i mutacje w genie CFTR, EMA zarejestrowała wnioskowaną technologię w populacjach w wieku 2-5 lat oraz 6-11 lat w oparciu o wyniki uzyskiwane w populacjach w starszym wieku (12+ lat) m.in. w oparciu o badania równoważności ekspozycji. W tabelach poniżej zestawiono podsumowanie wyników analizy.



**Tab. 1. Podsumowanie wyników, populacja w wieku 2-5 lat.**

| Punkt końcowy   | Liczba uczestników<br>(w tym wnioskowana<br>interwencja)<br>Liczba badań<br>Czas obserwacji | Wyniki:   |
|---|---|---|
| <b>Populacja F/F 2-5 lat, IVA/TEZ/ELX+IVA vs LUM/IVA</b>  |   |   |
| SwCl  | 71 (22)<br>2 badania<br>(jednoramiennie)<br>24 tygodnie                                     | IVA/TEZ/ELX+IVA: -70,0 (95%CI: -75,4; -64,5) mmol/l<br>LUM/IVA: -31,7 (95%CI: -35,7; -27,6) mmol/l      |
| LCl <sub>2,5</sub>  | 34 (17)<br>2 badania<br>(jednoramiennie)<br>24 tygodnie                                     | IVA/TEZ/ELX+IVA: -0,89 (95%CI: -1,15; -0,63) jednostki<br>LUM/IVA: -0,58 (95%CI: -1,17; 0,02) jednostki |
| <b>Populacja F/MF 2-5 lat, IVA/TEZ/ELX+IVA (brak badań dla komparatora)</b>                           |   |   |
| SwCl  | 47<br>1 badanie<br>(jednoramiennie)<br>24 tygodnie  | -52,6 (95%CI: -56,9; -48,4) mmol/l  |
| LCl <sub>2,5</sub>  | 33<br>1 badanie<br>(jednoramiennie)<br>24 tygodnie  | -0,82 (95%CI: -1,06; -0,57) jednostki   |
| <b>Populacja F/F i F/MF 2-5 lat, IVA/TEZ/ELX+IVA</b>  |   |   |
| PE <sub>x</sub>   | 75<br>1 badanie<br>(jednoramiennie)<br>24 tygodnie  | 0,32 epizody/rok  |
| AEs ogółem  | 75<br>1 badanie<br>(jednoramiennie)<br>24 tygodnie  | 74 (98,7%)  |
| Poważne AEs   | 75<br>1 badanie<br>(jednoramiennie)<br>24 tygodnie  | 2 (2,7%)  |
| <b>Populacja F/RF 2-5 lat, IVA/TEZ/ELX+IVA vs SoC (na podstawie danych z populacji F/RF ≥ 12 lat)</b> |   |   |
| ppFEV1  | 243 (82)<br>2 badania (RCT)<br>8 tygodni  | 8,7 (95%CI: 6,8; 10,5) punkty procentowe  |
| SwCl  | 243 (82)<br>2 badania (RCT)<br>8 tygodni  | -33,6 (95%CI: -37,8; -29,3) mmol/l  |
| CFQ-R   | 243 (82)<br>2 badania (RCT)<br>8 tygodni  | 20,1 (95%CI: 14,8; 25,4) punkty   |
| AEs ogółem  | 294 (132)<br>2 badania (RCT)<br>8 tygodni   | IVA/TEZ/ELX+IVA: 88 (66,7%)<br>SoC: 126 (77,8%)   |
| Poważne AEs   | 294 (132)<br>2 badania (RCT)<br>8 tygodni   | IVA/TEZ/ELX+IVA: 5 (3,8%)<br>SoC: 14 (8,6%)   |
| <b>Populacja F/G 2-5 lat, IVA/TEZ/ELX+IVA vs IVA</b>  |   |   |
| Brak badań - ocenę skuteczności i bezpieczeństwa należy odnieść do wyników w populacji ≥ 12 lat       |   |   |
| <b>Populacja F/inne 2-5 lat, IVA/TEZ/ELX+IVA vs SoC</b>   |   |   |

Brak badań

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); AEs- zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); SwCl - stężenia chlorku w pocie; LCl<sub>2.5</sub> - wskaźnik klirensu płucnego; CFQ-R - punktacja domeny oddechowej zmienionego kwestionariusza dotyczącego mukowiscydozy (ang. *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised Application*); PEx - zaostrzenia płucne (ang. *pulmonary exacerbation*); ppFEV1 - Procent przewidywanej natężonej objętości wydechowej (ang. *Percent predicted forced expiratory volume*).

**Tab. 2. Podsumowanie wyników, populacja w wieku 6-11 lat.**

| Punkt końcowy  | Liczba uczestników<br>(liczba badań)<br>Czas obserwacji                                  | Wyniki:  |
|--|--|--|
| <b>Populacja F/F 6-11 lat, IVA/TEZ/ELX+IVA vs IVA/TEZ+IVA</b>        |  |  |
| ppFEV1   | 69 (29)<br>1 badanie (RCT),<br>1 badanie<br>(jednoramienne)<br>24 tygodnie<br>8 tygodni  | IVA/TEZ/ELX+IVA (24 tydz.): 11,2 (95%CI: 7,2; 15,2) punkty procentowe<br>IVA/TEZ/ELX+IVA (8 tydz.): 10,20 (16,66; 22,54) * punkty procentowe<br>IVA/TEZ+IVA: 3,2 (95%CI: 0,44; 5,96) punkty procentowe |
| SwCl   | 67 (29)<br>1 badanie (RCT),<br>1 badanie<br>(jednoramienne)<br>24 tygodnie<br>8 tygodni  | IVA/TEZ/ELX+IVA (24 tydz.): -70,4 (95%CI: -75,6; -65,3) mmol/l<br>IVA/TEZ/ELX+IVA (8 tydz.): -58,72 mmol/l *<br>IVA/TEZ+IVA: -12,9 (95%CI: -15,87; -9,93) mmol/l                                       |
| LCl <sub>2.5</sub>   | 67 (29)<br>1 badanie (RCT),<br>1 badanie<br>(jednoramienne)<br>24 tygodnie<br>8 tygodni  | IVA/TEZ/ELX+IVA (24 tydz.): -1,64 (95%CI: -2,34; -0,94)<br>IVA/TEZ/ELX+IVA (8 tydz.): -1,82<br>IVA/TEZ+IVA: -0,56 (95%CI: -0,92; -0,2)   |
| CFQ-R  | 71 (29)<br>1 badanie (RCT),<br>1 badanie<br>(jednoramienne)<br>24 tygodnie<br>8 tygodni  | IVA/TEZ/ELX+IVA (24 tydz.): 7,0 (95%CI: 3,9; 10,1) punkty<br>IVA/TEZ/ELX+IVA (8 tydz.): 6,90 (10,37; 16,64)*<br>IVA/TEZ+IVA: 2,0 (95%CI: -1,63; 5,63) punkty   |
| <b>Populacja F/F i F/MF 6-11 lat, IVA/TEZ/ELX+IVA vs IVA/TEZ+IVA</b> |  |  |
| AEs ogółem   | 120 (66)<br>1 badanie (RCT),<br>1 badanie<br>(jednoramienne)<br>24 tygodnie<br>8 tygodni | IVA/TEZ/ELX+IVA: 65 (98,5%)<br>IVA/TEZ+IVA: 41 (75,9%)   |
| Poważne AEs  | 120 (66)<br>1 badanie (RCT),<br>1 badanie<br>(jednoramienne)<br>24 tygodnie<br>8 tygodni | IVA/TEZ/ELX+IVA: 1 (1,5%)<br>IVA/TEZ+IVA: 0 (0%)   |
| <b>Populacja F/MF 6-11 lat, IVA/TEZ/ELX+IVA vs SoC</b>               |  |  |
| ppFEV1   | 121 (60)<br>1 badanie (RCT)<br>24 tygodnie   | 11,0 (95%CI: 6,9; 15,1) punkty procentowe  |
| SwCl   | 121 (60)<br>1 badanie (RCT)<br>24 tygodnie   | -51,2 (95%CI: -55,3; -47,1) mmol/l   |
| LCl <sub>2.5</sub>   | 121 (60)   | -2,26 (95%CI: -2,71; -1,81) jednostki  |



|  |  |                               |
|--|--|-------------------------------|
|  | 1 badanie (RCT)<br>24 tygodnie             |                               |
| CFQ-R  | 121 (60)<br>1 badanie (RCT)<br>24 tygodnie | 5,5 (95%CI: 1,0; 10,0) punkty |
| AEs ogółem   | 121 (60)<br>1 badanie (RCT)<br>24 tygodnie | RR = 0,86 (95%CI: 0,74; 0,99) |
| Poważne AEs  | 121 (60)<br>1 badanie (RCT)<br>24 tygodnie | RR = 0,45 (95%CI: 0,15; 1,39) |
| <b>Populacja F/RF 6-11 lat, IVA/TEZ/ELX+IVA vs TEZ/IVA+IVA</b>                                 |  |                               |
| Brak badań - ocenę skuteczności i bezpieczeństwa należy odnieść do wyników w populacji ≥12 lat |  |                               |
| <b>Populacja F/G 6-11 lat, IVA/TEZ/ELX+IVA vs IVA</b>  |  |                               |
| Brak badań - ocenę skuteczności i bezpieczeństwa należy odnieść do wyników w populacji ≥12 lat |  |                               |
| <b>Populacja F/inne 6-11 lat, IVA/TEZ/ELX+IVA vs SoC</b>                                       |  |                               |
| Brak badań   |  |                               |

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); AEs - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); SwCl - stężenia chlorku w pocie; LCl<sub>2.5</sub> - wskaźnik klirensu płucnego; CFQ-R - punktacja domeny oddechowej zmienionego kwestionariusza dotyczącego mukowiscydozy (ang. *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised Application*); PEx - zaostżenia płucne (ang. *pulmonary exacerbation*); ppFEV1 - Procent przewidywanej natężonej objętości wydechowej (ang. *Percent predicted forced expiratory volume*); \* dane odczytane z wykresu.

**Tab. 3. Podsumowanie wyników, populacja w wieku ≥12 lat.**

| Punkt końcowy   | Liczba uczestników (w tym wnioskowana interwencja)<br>Liczba badań<br>Czas obserwacji | Wyniki:  |
|---|---|--|
| <b>Populacja F/RF ≥12 lat, IVA/TEZ/ELX+IVA vs IVA/TEZ+IVA</b>                 |   |  |
| ppFEV1  | 163 (82)<br>1 badanie (RCT)<br>8 tygodni  | 2,0 (95%CI: 0,5; 3,4) punkty procentowe                        |
| SwCl  | 163 (82)<br>1 badanie (RCT)<br>8 tygodni  | -24,8 (95%CI: -28,4; -21,2) mmol/l                             |
| CFQ-R   | 163 (82)<br>1 badanie (RCT)<br>8 tygodni  | 8,5 (95%CI: 4,0; 13,1) jednostki                               |
| <b>Populacja F/G ≥12 lat, IVA/TEZ/ELX+IVA vs IVA</b>                          |   |  |
| ppFEV1  | 95 (50)<br>1 badanie (RCT)<br>8 tygodni   | 5,8 (95%CI: 3,5; 8,0) punkty procentowe                        |
| SwCl  | 95 (50)<br>1 badanie (RCT)<br>8 tygodni   | -20,0 (95%CI: -25,4; -14,6) mmol/l                             |
| CFQ-R   | 95 (50)<br>1 badanie (RCT)<br>8 tygodni   | 8,9 (95%CI: 3,8; 14,0) punkty                                  |
| <b>Populacja F/RF lub F/G ≥12 lat, IVA/TEZ/ELX+IVA vs IVA/TEZ+IVA lub IVA</b> |   |  |
| AEs ogółem  | 258 (132)<br>1 badanie (RCT)<br>8 tygodni   | IVA/TEZ/ELX+IVA: 88 (66,7%)<br>IVA/TEZ+IVA lub IVA: 83 (65,9%) |
| Poważne AEs   | 258 (132)   | IVA/TEZ/ELX+IVA: 5 (3,8%)                                      |

|   |                              |                                |
|---|------------------------------|--------------------------------|
|   | 1 badanie (RCT)<br>8 tygodni | IVA/TEZ+IVA lub IVA: 11 (8,7%) |
| <b>Populacja F/inne ≥12 lat, IVA/TEZ/ELX+IVA vs SoC</b> |                              |                                |
| Brak badań  |                              |                                |

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); AEs - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); SwCl - stężenia chlorku w pocie; LCl<sub>2.5</sub> - wskaźnik klirensu płucnego; CFQ-R - punktacja domeny oddechowej zmienionego kwestionariusza dotyczącego mukowiscydozy (ang. *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised Application*); PEx - zaostrzenia płucne (ang. *pulmonary exacerbation*); ppFEV1 - Procent przewidywanej natężonej objętości wydechowej (ang. *Percent predicted forced expiratory volume*).

## Wyniki innych analiz

Zidentyfikowano 3 analizy wtórne odpowiadające częściowo wnioskowanej populacji. Do opracowania Dawood 2022 włączono badanie AURORA 6-11, a w opracowaniach Heneghan 2023 oraz He 2024 badanie Barry 2021. Oba włączone w opracowaniach wtórnych badania kliniczne zostały włączone i opisane w niniejszej analizie.

## Wnioski

Dostępne dowody naukowe - badania RCT, badania jednoramiennie i porównanie pośrednie, wskazują na wyższą skuteczność terapii Kaftrio® + Kalydeco® we wnioskowanej populacji w porównaniu z leczeniem iwakaftorem, lumakaforem/iwakaftorem, tezakaftorem/iwakaftorem + iwakaftor lub SoC, przy zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa. 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 poprawy jakości życia (wynik w domenie oddechowej kwestionariusza CFQ-R) i zmniejszenia częstości zaostrzeń płucnych, jak również w zakresie wiarygodnych, istotnych predyktorów śmiertelności - poprawy czynności płuc wyrażonej zwiększeniem wartości ppFEV1. Stosowanie terapii trójskładnikowej prowadziło ponadto do istotnego obniżenia stężenia jonów chlorkowych w pocie. Leczenie IVA/TEZ/ELX+IVA doprowadziło do poprawy wskaźnika klirensu płucnego oraz poziomu elastazy-1 w kale, który jest parametrem określającym istotną dla pacjentów z mukowiscydozą wydolność trzustki. Nie obserwowano tendencji do słabnięcia efektu terapii po dłuższym jej stosowaniu.



# 1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania terapii skojarzonej Kaftrio® + Kalydeco® (iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów:

- w wieku od 2 do poniżej 6 lat z przynajmniej jedną mutacją F508del;
- w wieku od 6 do poniżej 12 lat z przynajmniej jedną mutacją F508del;
- od 12 roku życia z mutacją F508del na jednym allelu i mutacją inną niż F508del lub mutacją funkcji minimalnej (MF) na drugim allelu.

Zamieszczony w Tab. 4 schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Kaftrio].

**Tab. 4. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.**

| Kryterium            | Charakterystyka  |
|----------------------|--|
| Populacja (P)        | Pacjenci chorzy na mukowiscydozę: <ul style="list-style-type: none"><li>• w wieku od 2 do &lt;6 lat z przynajmniej jedną mutacją F508del;</li><li>• w wieku od 6 do &lt;12 lat z przynajmniej jedną mutacją F508del;</li><li>• od 12 roku życia z mutacją F508del na jednym allelu i mutacją inną niż F508del lub mutacją funkcji minimalnej (MF) na drugim allelu.</li></ul>  |
| Interwencja (I)      | iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor + iwakaftor  |
| Komparator (C)       | <b>iwkakaftor</b> - pacjenci od 2 roku życia heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i mający mutację bramkującą na drugim allelu;<br><b>lumakaftor/iwakaftor</b> - pacjenci od 2 do 6 roku życia homozygotyczni pod względem mutacji F508del;<br><b>tezakaftor/iwakaftor</b> - pacjenci od 6 roku życia homozygotyczni pod względem mutacji F508del lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i mający mutację rezydualną na drugim allelu;<br><b>SoC</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• pacjenci od 2 do 12 roku życia heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i mający mutację funkcji minimalnej na drugim allelu,</li><li>• pacjenci od 2 do 6 roku życia heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i mający mutację rezydualną na drugim allelu,</li><li>• pacjenci od 2 roku życia heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i mający inną mutację niż bramkująca, rezydualna lub funkcji minimalnej genu CFTR na drugim allelu.</li></ul> |
| Efekty zdrowotne (O) | skuteczność: <ul style="list-style-type: none"><li>• zmiana stężenia chlorku w pocie,</li><li>• zmiana LCl<sub>2,5</sub>,</li><li>• obserwowany wskaźnik PEx,</li><li>• zmiana BMI,</li><li>• zmiana elastazy-1 w kale,</li><li>• zmiana procentu przewidywanej FEV1;</li></ul>  |

|               |   |
|---------------|---|
|               | <p>bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• działania niepożądane;</li> </ul> <p>jakość życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wynik domeny oddechowej CFQ-R.</li> </ul>   |
| Typ badań (S) | <p>Opracowania pierwotne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku - badania obserwacyjne.</li> </ul> <p>Opracowania wtórne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego.</li> </ul> <p>Badania efektywności praktycznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.</li> </ul> |

## 2 Metodyka

### 2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

Przeszukano następujące bibliograficzne bazy danych w zakresie danych pierwotnych, badań efektywności praktycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- PubMed (Medline),
- EMBASE,
- The Cochrane Library.

Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię przeszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w Aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>,
- materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 15.04.2024 r.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (A.W. i K.G.). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

### 2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 5, Tab. 6, Tab. 7. odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

**Tab. 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.**

| Parametr  | Kryteria włączenia                | Kryteria wykluczenia                                |
|-----------|-----------------------------------|---|
| Populacja | Pacjenci chorzy na mukowiscydozę: | Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. |



| Parametr    | Kryteria włączenia  | Kryteria wykluczenia  |
|-------------|---|---|
|             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• w wieku od 2 do &lt;6 lat z przynajmniej jedną mutacją F508del;</li> <li>• w wieku od 6 do &lt;12 lat z przynajmniej jedną mutacją F508del;</li> <li>• od 12 roku życia z mutacją F508del na jednym allelu i mutacją inną niż F508del lub mutacją funkcji minimalnej (MF) na drugim allelu.</li> </ul>   | <p>Brak definicja wskazania</p> <p>Badania na zdrowych ochotnikach.</p>             |
| Interwencja | <p>Preparaty Kaftrio® + Kalydeco®:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>6 do &lt;12 lat, &lt;30 kg</b>, dawka poranna: dwie tabletki zawierające 37,5 mg iwakaftoru, 25 mg tezakaftoru i 50 mg eleksakaftoru, dawka wieczorna: jedna tabletki zawierająca 75 mg iwakaftoru,</li> <li>• <b>6 do &lt;12 lat, ≥30 kg</b>, dawka poranna: dwie tabletki zawierające 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru, dawka wieczorna: jedna tabletki zawierająca 150 mg iwakaftoru,</li> <li>• <b>≥ 12 lat</b>, dawka poranna: dwie tabletki zawierające 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru, dawka wieczorna: jedna tabletki zawierająca 150 mg iwakaftoru,</li> <li>• <b>do &lt;6 lat, 10 kg do &lt;14 kg</b>, dawka poranna: jedna saszetka granulatu zawierająca 60 mg iwakaftoru, 40 mg tezakaftoru i 80 mg eleksakaftoru, dawka wieczorna: jedna saszetka granulatu zawierająca 59,5 mg iwakaftoru,</li> </ul> | <p>Preparaty Kaftrio® + Kalydeco® podawane w innych dawkach niż zarejestrowane.</p> |



| Parametr    | Kryteria włączenia   | Kryteria wykluczenia   |
|-------------|--|--|
|             | <ul style="list-style-type: none"> <li>do &lt;6 lat, <math>\geq 14</math> kg, dawka poranna: jedna szaszetka granulatu zawierająca 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru, dawka wieczorna: jedna szaszetka granulatu zawierająca 75 mg iwakaftoru;</li> </ul>   |  |
| Komparatory | <p><b>iwkakaftor (Kalydeco®)</b> - pacjenci od 2 roku życia heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i mający mutację bramkującą na drugim allelu,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>6 lat i powyżej, <math>\geq 25</math> kg, dawka poranna: 150 mg iwakaftoru, dawka wieczorna: 150 mg iwakaftoru,</li> <li>6 miesięcy i powyżej (do 6 lat), <math>\geq 7</math> kg do &lt;14 kg, dawka poranna: 50 mg iwakaftoru, dawka wieczorna: 50 mg iwakaftoru,</li> <li>6 miesięcy i powyżej (do 6 lat), <math>\geq 14</math> kg do &lt;25 kg, dawka poranna: 75 mg iwakaftoru, dawka wieczorna: 75 mg iwakaftoru,</li> <li>6 miesięcy i powyżej (do 6 lat), <math>\geq 25</math> kg, jak przy dzieciach 6 lat i powyżej;</li> </ul> <p><b>lumakaftor/iwakaftor (Orkambi®)</b> - pacjenci od 2 do 6 roku życia homozygotyczni pod względem mutacji F508del,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>do <math>\leq 5</math> lat, &lt;14 kg, lumakaftor 100 mg/iwakaftor 125 mg, dawka poranna: 1 szaszetka, dawka wieczorna: 1 szaszetka,</li> <li>do <math>\leq 5</math> lat, <math>\geq 14</math> kg, lumakaftor 150 mg/iwakaftor 188 mg, dawka poranna: 1 szaszetka, dawka wieczorna: 1 szaszetka;</li> </ul> <p><b>tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor (Symkevi® + Kalydeco®)</b> - pacjenci od 6 roku życia homozygotyczni pod względem mutacji F508del lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i mający mutację rezydualną na drugim allelu,</p> | Preparaty Kalydeco®, Orkambi® lub Symkevi® + Kalydeco® podawane w innych dawkach niż zarejestrowana. |

| Parametr              | Kryteria włączenia   | Kryteria wykluczenia   |
|-----------------------|--|--|
|                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>6 lat do &lt;12 lat, &lt;30 kg</b>, dawka poranna: 50 mg tezakaftoru/75 mg iwakaftoru, dawka wieczorna: 75 mg iwakaftoru,</li> <li>• <b>6 lat do &lt;12 lat, ≥30 kg</b>, dawka poranna: 100 mg tezakaftoru/150 mg iwakaftoru, dawka wieczorna: 150 mg iwakaftoru,</li> <li>• <b>≥12 lat, ≥30 kg</b>, dawka poranna: 100 mg tezakaftoru/150 mg iwakaftoru, dawka wieczorna: 150 mg iwakaftoru;</li> </ul> <p>SoC</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci od 2 do 12 roku życia heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i mający mutację funkcji minimalnej na drugim allelu,</li> <li>• pacjenci od 2 do 6 roku życia heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i mający mutację rezydualną na drugim allelu,</li> <li>• pacjenci od 2 roku życia heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i mający inną mutację niż bramkująca, rezydualna lub funkcji minimalnej genu CFTR.</li> </ul> |  |
| <b>Punkty końcowe</b> | <p>skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana stężenia chlorku w pocie,</li> <li>• zmiana LCl<sub>2,5</sub>,</li> <li>• obserwowany wskaźnik PEx,</li> <li>• zmiana BMI,</li> <li>• zmiana elastazy-1 w kale,</li> <li>• zmiana procentu przewidywanej FEV<sub>1</sub>;</li> </ul> <p>bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• działania niepożądane;</li> </ul> <p>jakość życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wynik domeny oddechowej CFQ-R.</li> </ul>   | Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia. |
| <b>Typ badań</b>      | Badania randomizowane z grupą kontrolną.   | Opisy przypadków.<br>Odpowiedzi/komentarze na badania.                                       |

| Parametr | Kryteria włączenia  | Kryteria wykluczenia  |
|----------|---|---|
|          | <p>Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych).</p> <p>Badania jednoramienne, jeśli brak badań z grupą kontrolną.</p> <p>Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu.</p> | <p>Badania pogładowe.</p> <p>Badania retrospektywne.</p> <p>Abstrakty konferencyjne badań, dla których nie są dostępne pełne teksty badań.</p> <p>Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne).</p> <p>Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.</p> <p>Brak danych dla wnioskowanego wskazania.</p> |

Tab. 6. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.

| Parametr       | Kryteria włączenia  | Kryteria wykluczenia  |
|----------------|---|---|
| Populacja      | Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.  |   |
| Interwencja    |   |   |
| Komparatory    |   |   |
| Punkty końcowe |   |   |
| Typ badań      | <p>Opracowania, w których dokonano przeglądu co najmniej 2 baz danych, w tym przynajmniej jednej bazy spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase.</p> <p>Opracowania, w których przegląd prac został przeprowadzony przez co najmniej 2 badaczy.</p> | <p>Opracowania nie mające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne).</p> <p>Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii).</p> <p>Opracowania, w których przeprowadzono przegląd mniej niż 2 baz danych spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase.</p> <p>Opracowania, w których przegląd wykonało mniej niż 2 badaczy.</p> <p>Odpowiedzi na badania.</p> <p>Abstrakty konferencyjne.</p> <p>Nieaktualne opracowania (opracowania, dla których dostępne są nowsze wersje - aktualizacje).</p> <p>Brak danych dla wnioskowanego wskazania.</p> |



Tab. 7. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.

| Parametr       | Kryteria włączenia  | Kryteria wykluczenia  |
|----------------|---|---|
| Populacja      | Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.  |   |
| Interwencja    |   |   |
| Komparatory    | Niewymagany.  | Nie ograniczono przeszukiwania ze względu na komparator.  |
| Punkty końcowe | Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.  |   |
| Typ badań      | <p>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data, real world evidence</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prospektywne;</li> <li>• retrospektywne;</li> <li>• obserwacyjne;</li> <li>• bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów).</li> </ul> | <p>Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo).<br/>Opisy przypadków.<br/>Prace pogładowe.<br/>Odpowiedzi na badania.<br/>Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.<br/>Brak danych dla wnioskowanego wskazania.</p> |

## 2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania [REDAKTOR] do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 365), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania [REDAKTOR] pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w aneksie 12). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełno tekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych\*. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku, gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełno tekstowej lub w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji).

W przypadku zmiennych binarnych, liczby pacjentów w poszczególnych grupach przyjmowano zgodnie z analizą *intention-to-treat* (ITT), natomiast w przypadku zmiennych ciągłych, tam, gdzie była podana taka informacja, przyjmowano liczby pacjentów realnie leczonych w danym punkcie czasowym.

\* <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>



W przypadku opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej uwzględniono najważniejsze wnioski i wyniki wskazywane przez autorów opracowań w formie opisowej.

## 2.4 Ocena jakości informacji

Przeprowadzono ocenę jakości informacji w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak [AOTMiT 2016]:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,<sup>†</sup>
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopień w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (np. podobieństwo populacji z badań, interwencji, znaczenie punktów końcowych – m.in. problem surogatów).

## 2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i 95% przedziału ufności lub odchylenia standardowego.

W przypadku braku badań porównujących bezpośrednio skuteczność interwencji z poszczególnymi komparatorami (badania typu head-to-head), wykonano analizę porównującą pośrednio skuteczność leczenia przy użyciu metody Buchera.

W przypadku badań jednoramiennych, szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. Należy podkreślić, że wniosek dotyczy wskazania ultra rzadkiego, stąd charakter zidentyfikowanych prac, uniemożliwił przeprowadzenie analizy statystycznej danych.

## 2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Dane dotyczące bezpieczeństwa ekstrahowano z najbardziej aktualnych publikacji. Częstość występowania poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych dla ocenianych interwencji przedstawiono w formie tabelarycznej.

---

<sup>†</sup> Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016. W przypadku prospektywnych badań randomizowanych wg skali Cochrane, badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub retrospektywne wg skali NOS, badania jednoramiennie wg skali NICE. Opracowania wtórne podlegają ocenie wg skali AMSTAR.

## 3 Wyniki przeglądu systematycznego

### 3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

#### 3.1.1 Opracowania pierwotne

##### 3.1.1.1 Interwencja

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii IVA/TEZ/ELX+IVA z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2.

W toku przeszukiwań baz danych 306 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 33 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 7 prac, które opisywały 4 badania kliniczne dotyczące zastosowania IVA/TEZ/ELX+IVA w analizowanej populacji.

Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa IVA/TEZ/ELX+IVA włączono:

- AURORA 2-5,
- AURORA 6-11,
- GALILEO,
- Barry 2021 (AURORA F/RF F/G).

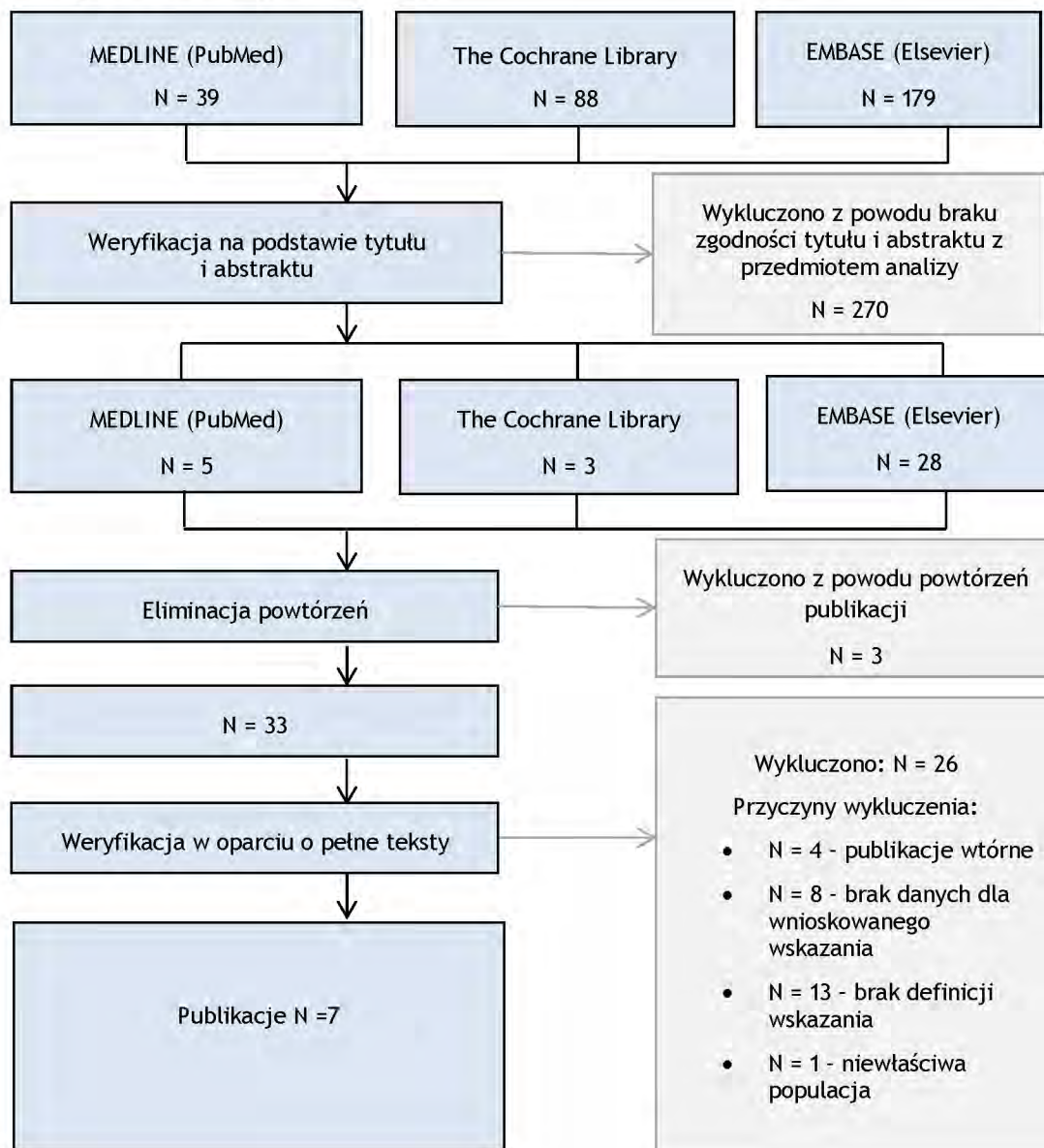
A także dodatkowe badania mające na celu umożliwienie poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa:

- AURORA 6-11 OLE,
- AURORA 2-5 OLE,
- Wainwright 2022.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov> przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 1.

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) – diagram PRISMA [Moher 2009].



### 3.1.1.2 Komparator

Wtórnie do przeglądu opracowań pierwotnych, w związku z identyfikacji danych dla technologii opcjonalnych w zidentyfikowanych dla wnioskowanej interwencji badaniach dla populacji pacjentów w wieku 2-5 lat oraz mutacją F/F lub F/MF, przeprowadzono oddzielne przeszukiwania baz danych w celu identyfikacji danych specyficznych dla komparatorów w tej populacji.

#### 3.1.1.2.1 Populacja 2-5 lat homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii LUM w skojarzeniu z IVA

u dzieci w wieku 2-5 lat z potwierdzonym wystąpieniem mutacji F508del genu CFTR na obu allelach.

W toku przeszukiwań baz danych 11 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 1 pełny tekst został poddany szczegółowej analizie. Do opracowania włączono 1 pracę, która opisywała 1 badanie kliniczne dotyczące zastosowania LUM w skojarzeniu z IVA u dzieci w wieku 2-5 lat z potwierdzonym wystąpieniem mutacji F508del genu CFTR na obu allelach.

Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono:

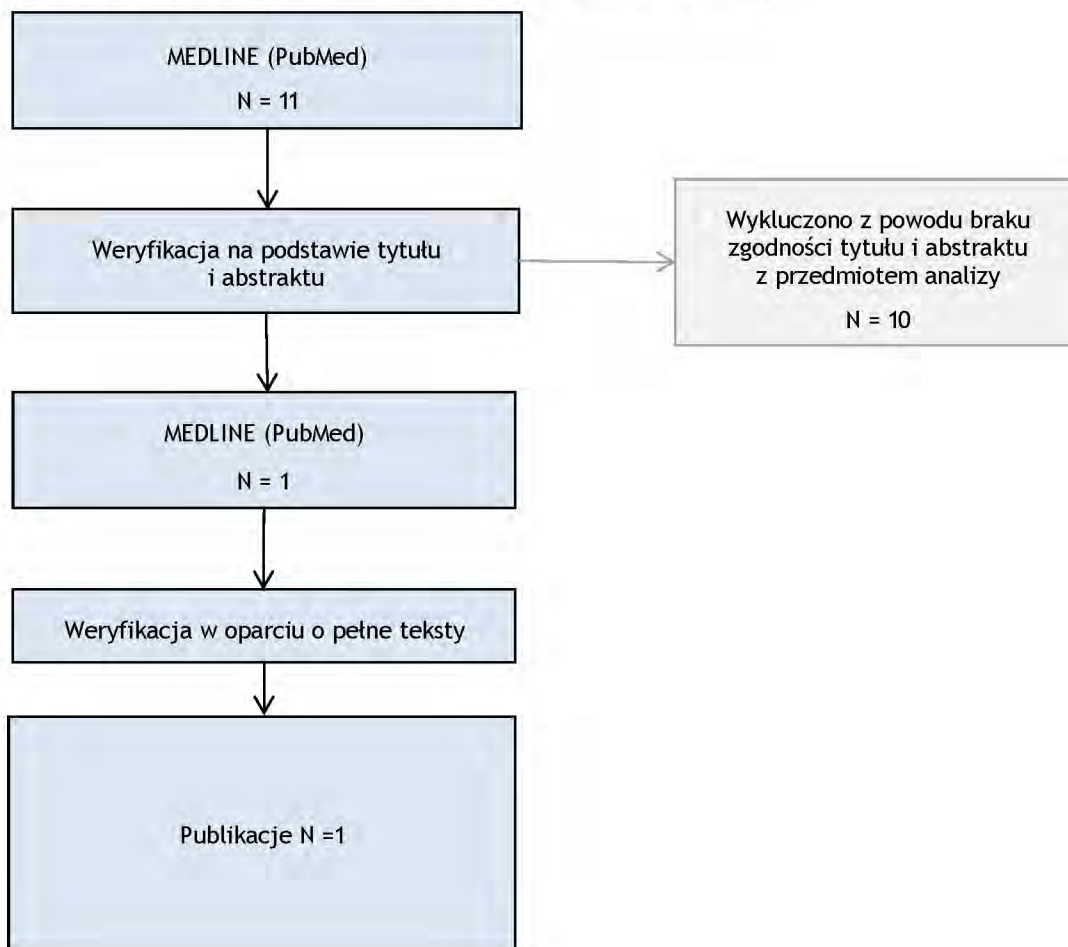
- McNamara 2019.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov> przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 2.



Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne - populacja F/F 2-5 lat) –diagram PRISMA [Moher 2009].



### 3.1.1.2.2 Populacja 2-5 lat heterozygotyczni pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji (MF) genu CFTR

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii SoC u dzieci w wieku 2-5 lat heterozygotycznych pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji (MF) genu CFTR.

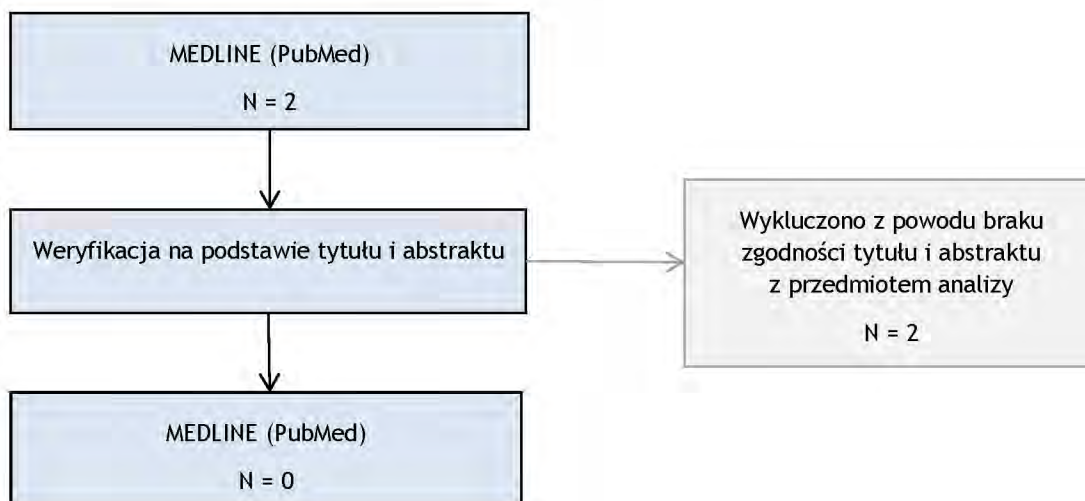
W toku przeszukiwań baz danych 2 artykuły zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy do analizy nie włączono żadnej publikacji.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1.



Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 3.

Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne - Populacja F/MF 2-5 lat) –diagram PRISMA [Moher 2009].



### 3.1.2 Badania efektywności praktycznej

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 476 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń 108 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

Do opracowania włączono 4 prace, które opisywały zastosowanie iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor + iwakaftor w analizowanej populacji.

Podsumowując, do analizy efektywności praktycznej iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor + iwakaftor włączono:

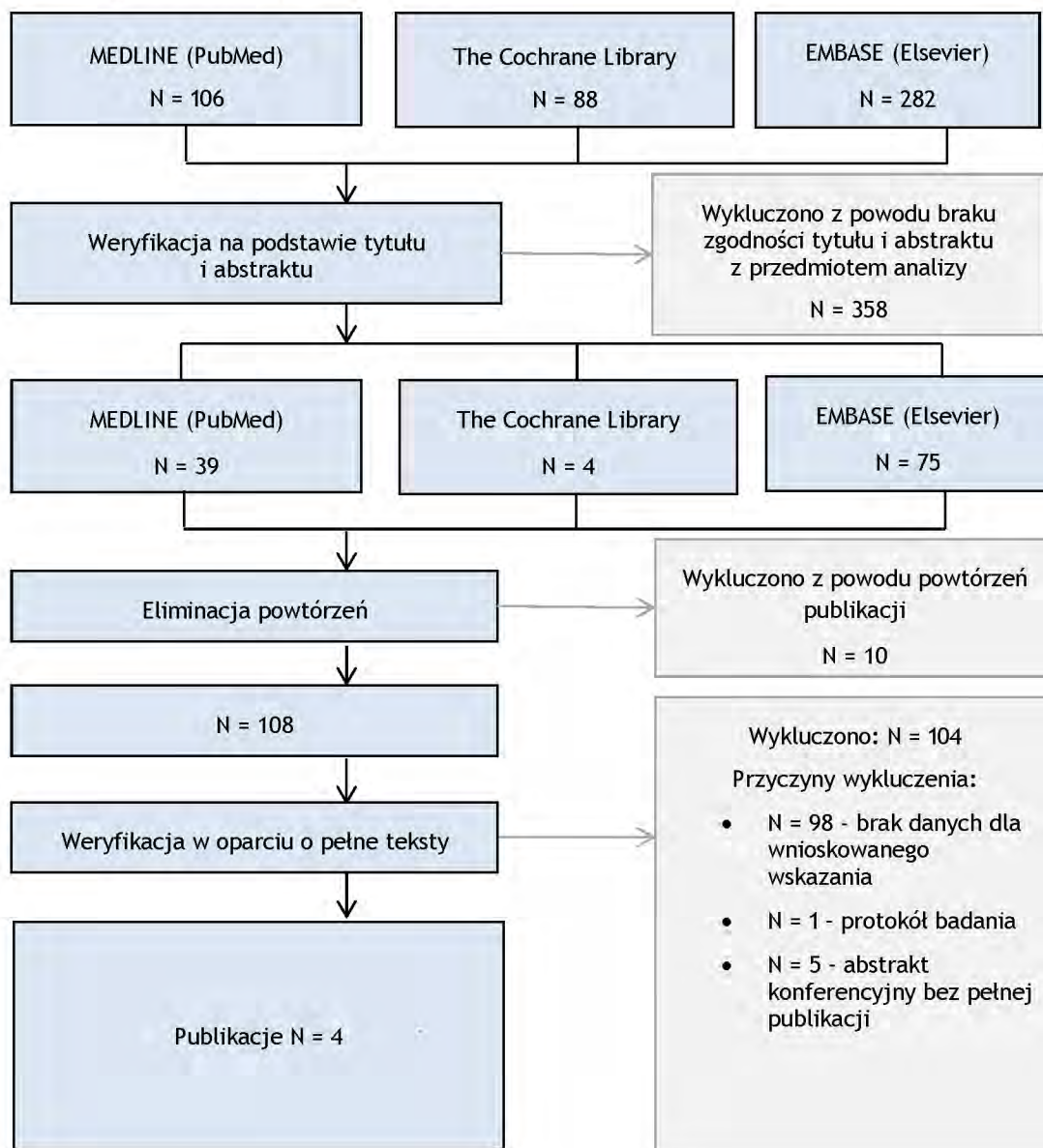
- Bower 2023;
- Nichols 2022 (PROMISE);
- Olivier 2023,
- Urquhart 2024.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac

przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov> przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 4.

**Rys. 4. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [Moher 2009].**



### 3.1.3 Opracowania wtórne

W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria przedstawione w rozdziale 2.2, w toku przeszukiwań baz danych 202 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania.

Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 39 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

Do opracowania włączono 3 przeglądy piśmiennictwa dotyczące zastosowania iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor + iwakaftor w analizowanej populacji.

Podsumowując, do przeglądu opracowań wtórnych włączono:

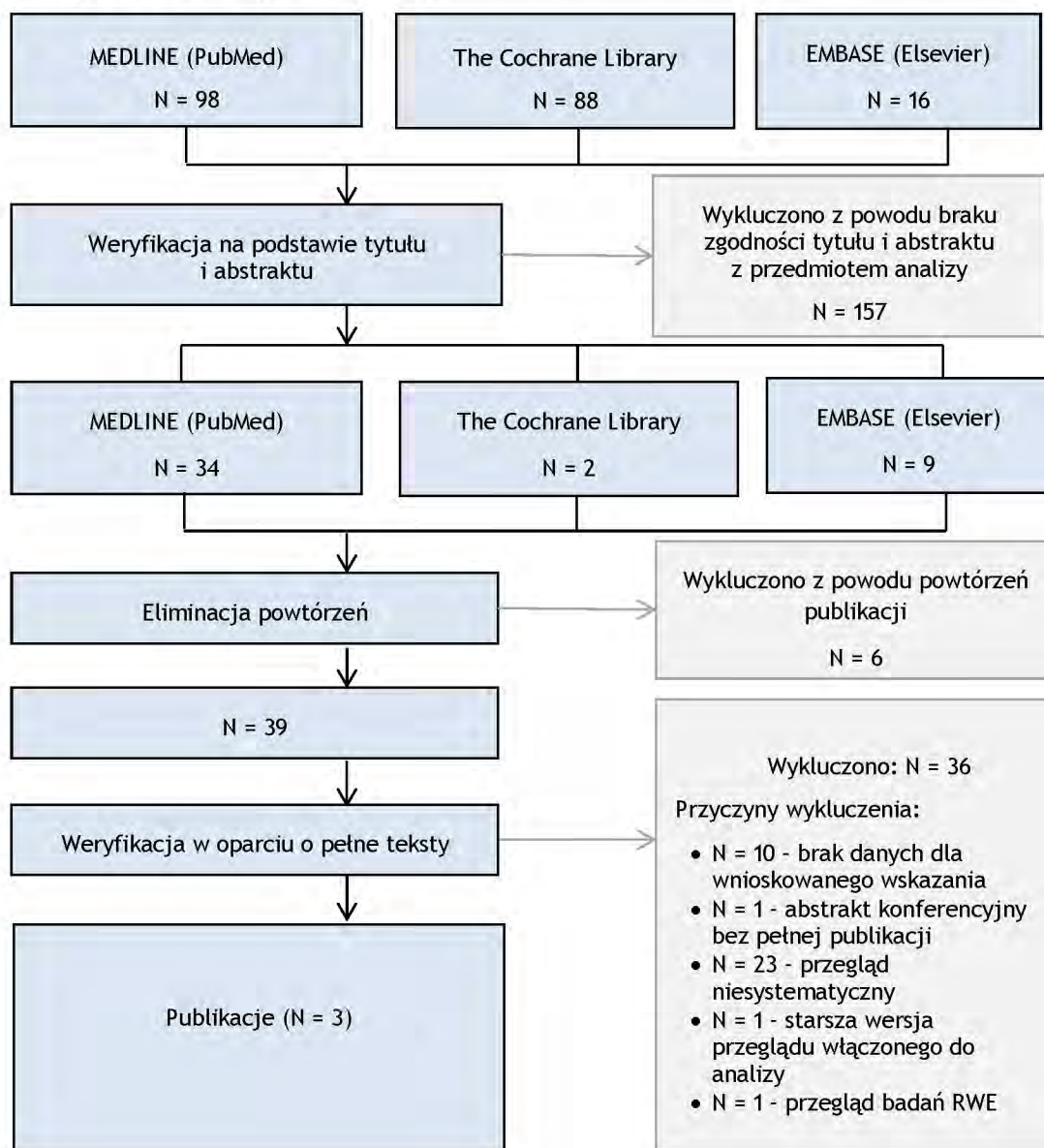
- Dawood 2022;
- Heneghan 2023;
- He 2024.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono na Rys. 5.



Rys. 5. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [Moher 2009].



### 3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 3 opracowania wtórne, w których analizowano skuteczność lub bezpieczeństwo iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor + iwakaftor w leczeniu mukowiscydozy, które spełniły predefiniowane kryteria włączenia przedstawione w rozdziale 2.2 w Tab. 6.

Zidentyfikowane opracowania wtórne podsumowano w Tab. 8.

Tab. 8. Opracowania wtórne.

| Badanie       | Źródło finansowania  | Metodyka   | Kryteria selekcji   | Wyniki i wnioski  |
|---------------|--|--|---|---|
| Dawood 2022   | <p><b>Konflikt interesów:</b><br/>Zgodnie z jednolitym formularzem ujawniania informacji ICMJE wszyscy autorzy oświadczają co następuje:</p> <p><b>Informacje o płatnościach/usługach:</b><br/>Wszyscy autorzy oświadczyli, że nadestana praca nie otrzymała żadnego wsparcia finansowego od żadnej organizacji.</p> <p><b>Powiązania finansowe:</b><br/>Wszyscy autorzy oświadczyli, że obecnie ani w ciągu ostatnich trzech lat nie mają powiązań finansowych z organizacjami, które mogłyby być zainteresowane nadesłaną pracą.</p> <p><b>Inne powiązania:</b><br/>Wszyscy autorzy oświadczyli, że nie istnieją żadne inne powiązania lub działania, które mogłyby mieć wpływ na nadesłaną pracę.</p> | <p><b>Cel</b><br/>Celem niniejszego przeglądu systematycznego jest ocena bezpieczeństwa i skuteczności terapii potrójnej łączącej eleksakftor, tezakaftor i iwakaftor.</p> <p><b>Przeszukane bazy</b><br/>PubMed Central, Google Scholar i Science Direct.</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b><br/>2017-2022</p>  | <p><b>Populacja</b><br/>Pacjenci chorzy na mukowiscydozę <math>\geq 6</math> lat leczenia IVA/TEZ/ELX.</p> <p><b>Metodyka</b><br/>Do przeglądu włączano badania napisane w języku angielskim, badania humanistyczne oraz bezpłatne artykuły pełnotekstowe. Wykluczono artykuły dotyczące dzieci poniżej szóstego roku życia, artykuły płatne, badania na zwierzętach, studia przypadków i artykuły redakcyjne.</p>  | <p><b>Włączone badania</b><br/>AURORA 6-11</p> <p><b>Wyniki</b><br/>F/MF <math>\Delta</math> ppFEV<sub>1</sub>: + 9.1<br/><math>\Delta</math> CFQ-R RD: + 6.9<br/><math>\Delta</math> LCL<sub>2.5</sub>: -1.72<br/><math>\Delta</math> Sweat Cl<sup>-</sup>: -55.1<br/>F/F <math>\Delta</math> ppFEV<sub>1</sub>: + 11.2<br/><math>\Delta</math> CFQ-R RD: + 7.0<br/><math>\Delta</math> LCL<sub>2.5</sub>: -1.64<br/><math>\Delta</math> Sweat Cl<sup>-</sup>: -70.4</p> <p><b>Wnioski</b><br/>Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA wpłynęła na poprawę wartości ppFEV<sub>1</sub> oraz punktacji domeny oddechowej CFQ-R. Przy zastosowanym leczeniu obniżył się wskaźnik klirensu płucnego oraz stężenie chlorku w pocie.</p> |
| Heneghan 2023 | <p><b>Źródła wewnętrzne</b><br/>• Brak zapewnionych źródeł wsparcia.</p> <p><b>Źródła zewnętrzne</b><br/>• Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem i Opieką, Wielka Brytania.</p> <p>Ten systematyczny przegląd został wsparty przez Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem i Opieką w ramach finansowania Cochrane Infrastructure na rzecz Cochrane Mukowiscydoza i zaburzenia genetyczne.</p>   | <p><b>Cel</b><br/>Ocena wpływu korektorów CFTR (z substancjami wzmacniającymi lub bez) na klinicznie istotne korzyści i szkody u pwCF w każdym wieku z mutacjami CFTR klasy II (najczęściej F508del).</p> <p><b>Przeszukane bazy</b><br/>Rejestr badań Cochrane CF, listy referencyjne odpowiednich artykułów i rejestry badań online.</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b><br/>Rejestr badań Cochrane CF (28 listopada 2022 r.), listy referencyjne odpowiednich artykułów i rejestry badań online (3 grudnia 2022 r.).</p> | <p><b>Populacja</b><br/>Pacjenci z CF w dowolnym wieku z mutacjami CFTR klasy II (najczęściej F508del). Włączono zatem populację w wieku <math>\geq 12</math> lat z badania Barry 2021.</p> <p><b>Metodyka</b><br/>Uwzględniono RCT o konstrukcji równoległej (opublikowane i nieopublikowane); nie uwzględniono quasi-RCT; nie uwzględniono badań typu cross-over; uwzględniono badania RCT z udziałem dzieci lub dorosłych chorych na mukowiscydozę, co zostało potwierdzone obecnością dwóch wariantów chorobotwórczych (co najmniej jednego wariantu klasy II) lub połączeniem dodatniego wyniku testu potu i rozpoznanych cech klinicznych mukowiscydozy; uwzględniono badania RCT obejmujące uczestników o dowolnym stopniu ciężkości choroby. RCT ograniczone do pwCF homozygotycznych pod względem wariantu klasy II analizowano oddzielnie; uwzględniono</p> | <p><b>Włączone badania</b><br/>Barry 2021</p> <p><b>Wyniki</b><br/>- Punktacja domeny oddechowej CFQ-R<br/><u>IVA/TEZ/ELX</u><br/>Wszyscy 132<br/>Średnia 10,3<br/>SD 13,648225<br/><u>IVA/TEZ+IVA lub IVA</u><br/>Wszyscy 126<br/>Średnia 1,6<br/>SD 13,895633</p> <p>Średnia różnica IV. Stata, 95% CI 8,70 [5,34; 12,06]<br/>Test na efekt ogólny: Z = 5,07 (P &lt; 0,00001)</p> <p>- Zmiana ppFEV<sub>1</sub><br/><u>IVA/TEZ/ELX</u><br/>Wszyscy 132<br/>Średnia 3,7<br/>SD 5,22698<br/><u>IVA/TEZ+IVA lub IVA</u><br/>Wszyscy 126<br/>Średnia 0,2<br/>SD 5,104518</p>  |

| Badanie | Źródło finansowania | Metodyka | Kryteria selekcji  | Wyniki i wnioski  |
|---------|---------------------|----------|--|---|
|         |                     |          | <p>badania RCT porównujące korektory CFTR z placebo lub inną interwencją; uwzględniono także badania RCT, w których korektory CFTR podawano wraz z inną klasą leków, których celem również jest poprawa funkcji CFTR (np. potencjatory).</p> | <p>Średnia różnica IV. Stała, 3,50 [2,24; 4,76]<br/> Test na efekt ogólny: Z = 5,44 (P &lt; 0,00001)</p> <p>- Zmiana stężenia chlorku w pocie<br/> <u>IVA/TEZ/ELX</u><br/> Wszyscy 132<br/> Średnia -22,3<br/> SD 12,486674<br/> <u>IVA/TEZ+IVA lub IVA</u><br/> Wszyscy 126<br/> Średnia 0,7<br/> SD 11,910542</p> <p>Średnia różnica IV. Stała, -23,00 [-25,98; -20,02]<br/> Test na efekt ogólny: Z = 15,14 (P &lt; 0,00001)</p> <p>- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem<br/> <u>IVA/TEZ/ELX</u><br/> Wszyscy 132<br/> Zdarzenia 88<br/> <u>IVA/TEZ+IVA lub IVA</u><br/> Liczba 126<br/> Zdarzenia 83</p> <p>Iloraz szans M-H, 99% CI -1,04 [0,53; 2,04]<br/> Test na efekt ogólny: Z = 0,13 (P = 0,89)</p> <p>- Umiarkowane zdarzenia niepożądane<br/> <u>IVA/TEZ/ELX</u><br/> Wszyscy 132<br/> Zdarzenia 1<br/> <u>IVA/TEZ+IVA lub IVA</u><br/> Liczba 126<br/> Zdarzenia 2</p> <p>Iloraz szans M-H, 99% CI 0,47 [0,02; 11,28]<br/> Test na efekt ogólny: Z = 0,61 (P = 0,54)</p> <p>- Poważne zdarzenia niepożądane<br/> <u>IVA/TEZ/ELX</u><br/> Wszyscy 132<br/> Zdarzenia 5<br/> <u>IVA/TEZ+IVA lub IVA</u><br/> Liczba 126<br/> Zdarzenia 11</p> |



| Badanie | Źródło finansowania  | Metodyka | Kryteria selekcji  | Wyniki i wnioski   |
|---------|--|----------|--|--|
|         |  |          |  | <p>Iloraz szans M-H, 99%<br/>CI 0,41 [0,10; 1,72]<br/>Test na efekt ogólny:<br/>Z = 1,60 (P = 0,11)</p> <p>- Infekcyjne<br/>zaostżenia płucne<br/><u>IVA/TEZ/ELX</u><br/>Wszyscy 132<br/>Zdarzenia 4<br/><u>IVA/TEZ+IVA lub IVA</u><br/>Liczba 126<br/>Zdarzenia 17</p> <p>Iloraz szans M-H, 99%<br/>CI 0,20 [0,05; 0,87]<br/>Test na efekt ogólny:<br/>Z = 2,82 (P = 0,005)</p> <p>- Bóle głowy<br/><u>IVA/TEZ/ELX</u><br/>Wszyscy 132<br/>Zdarzenia 11<br/><u>IVA/TEZ+IVA lub IVA</u><br/>Liczba 126<br/>Zdarzenia 19</p> <p>Iloraz szans M-H, 99%<br/>CI 0,20 [0,05; 0,87]<br/>Test na efekt ogólny:<br/>Z = 1,67 (P = 0,1)</p> <p>- Kaszel<br/><u>IVA/TEZ/ELX</u><br/>Wszyscy 132<br/>Zdarzenia 3<br/><u>IVA/TEZ+IVA lub IVA</u><br/>Liczba 126<br/>Zdarzenia 18</p> <p>Iloraz szans M-H, 99%<br/>CI 0,14 [0,03; 0,72]<br/>Test na efekt ogólny:<br/>Z = 3,09 (P = 0,002)</p> <p><b>Wnioski</b><br/>Wszystkie punkty<br/>końcowe były na<br/>korzyść IVA/TEZ/ELX.<br/>Jedynie liczba<br/>uczestników, u<br/>których wystąpiły<br/>zdarzenia niepożądane<br/>związane z leczeniem<br/>była podobna w obu<br/>grupach.</p> |
| He 2024 | Autor(zy) nie otrzymał/li<br>żadnego wsparcia<br>finansowego na badania,<br>autorstwo i/lub<br>publikację tego artykułu. | Cel      | <p><b>Populacja</b><br/>Pacjenci z CF leczeni<br/>IVA/TEZ/ELX.<br/>Włączono populację w wieku<br/>≥12 lat z badania Barry 2021.</p> <p><b>Metodyka</b></p> | <p><b>Włączone badania</b><br/>Barry 2021</p> <p><b>Wyniki</b><br/>- ppFEV1 - MD (95% CI)<br/>= 3,5 (2,23; 4,77);</p>  |

| Badanie | Źródło finansowania | Metodyka   | Kryteria selekcji   | Wyniki i wnioski  |
|---------|---------------------|--|---|---|
|         |                     | <p>Celem tego badania było przeprowadzenie przeglądu systematycznego i metaanalizy randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych w celu oceny wpływu eleksacafтору-tezacaftoru-ivacaftoru (IVA/TEZ/ELX) na pacjentów z mukowiscydozą (CF).</p> <p><b>Przeszukane bazy</b><br/>PubMed, Embase, i the Cochrane Library</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b><br/>Od rozpoczęcia do 1 sierpnia 2022 r.</p> | <p>Niniejszą metaanalizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi określonymi w protokole PRISMA.10</p> <p>Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie artykułów w języku angielskim w PubMed, Embase i Cochrane Library od momentu ich powstania do 1 sierpnia 2022 r. Wyszukiwane hasła obejmowały „eleksacafor-tezacaftor-ivacaftor” [MeSH], „Trikafta” i „VX-445-tezacaftor-ivacaftor”. Do włączonych RCT włączono pacjentów z mukowiscydozą i oceniano skuteczność i bezpieczeństwo preparatu IVA/TEZ/ELX. Dwoje badaczy niezależnie sprawdziło tytuły i streszczenia literatury w celu wstępnej selekcji oraz dokonano przeglądu pełnych tekstów wybranych artykułów. Wszelkie nieporozumienia zostały rozwiązane w drodze dyskusji z trzecim badaczem. Informacje takie jak autorstwo, data publikacji, schematy dawkowania ELX-TEZ-IVA i leku porównawczego, projekt badania, czas trwania terapii, ośrodek badania, populacja badania, wyniki itd. zostały niezależnie pobrane z włączonych badań przez obu badaczy, przy użyciu ustandaryzowanego formularza gromadzenia danych.</p> | <p>- CFQ-R – MD (95% CI) = 8,7 (5,31; 12,09);</p> <p>- SwCI - MD (95% CI) = -23,00 (- 25,99; - 20,01);</p> <p>- Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane - OR (95% CI) = 1,04 (0,62; 1,74);</p> <p>- Poważne zdarzenia niepożądane - OR (95% CI) = 0,41 (0,14; 1,22);</p> <p>- Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia - OR (95% CI) = 0,47 (0,04; 5,29);</p> <p>- Łagodne zdarzenia niepożądane - OR (95% CI) = 1,19 (0,73; 1,96);</p> <p>- Umiarkowane zdarzenia niepożądane - OR (95% CI) = 0,78 (0,43; 1,43);</p> <p>- Ciężkie zdarzenia niepożądane - OR (95% CI) = 1,20 (0,32; 4,58).</p> <p><b>Wnioski</b></p> |

| Badanie | Źródło finansowania | Metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski   |
|---------|---------------------|----------|-------------------|--|
|         |                     |          |                   | Podsumowując, wyniki sugerują, że IVA/TEZ/ELX jest skuteczną metodą leczenia pacjentów z mukowiscydozą. Wykazuje znaczną poprawę czynności płuc (ppFEV1), jakości życia związanej ze zdrowiem (CFQ-R RD) i funkcji CFTR (stężenie chlorków w pocie). Należy jednak zachować czujność w zakresie częstości występowania SAE oraz łagodnych i umiarkowanych AE. Dalsze monitorowanie i ocena profilu bezpieczeństwa preparatu IVA/TEZ/ELX są konieczne, aby zapewnić jego długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo u pacjentów z mukowiscydozą. |

### 3.3 Skrócowa charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono 5 badań klinicznych dla interwencji oraz 4 badania kliniczne dla komparatorów, które szczegółowo opisano w Aneksach 5-9. W Tab. 9 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy.

**Tab. 9. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.**

| Badanie   | Metodyka  | Populacja  | Punkty końcowe  |
|---|---|--|---|
| <b>Badania dla interwencji</b>  |   |  |   |
| <b>Akronim badania</b><br>AURORA 2-5<br><b>Źródło finansowania</b><br>Badanie sponsorowane przez firmę Vertex Pharmaceuticals, Inc. | <b>Badanie:</b><br>Otwarte, dwuczęściowe, wielośrodkowe, międzynarodowe badanie trzeciej fazy.<br><b>Interwencja</b><br>IVA/TEZ/ELX+IVA<br><b>Komparator</b><br>brak<br><b>Czas obserwacji</b><br>Część A - 28 dni<br>Część B - 24 tygodnie | <b>Kryteria włączenia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rodzic lub opiekun prawny uczestnika podpisał i opatrzył datą formularz świadomej zgody;</li> <li>wiek od 2 do 5 lat włącznie w dniu wyrażenia świadomej zgody;</li> <li>w części A pacjent o masie ciała <math>\geq 14</math> kg, w dniu 1. w części B. <math>\geq 10</math> kg podczas wizyty przesiewowej;</li> <li>potwierdzona diagnoza mukowiscydozy (CF) określona przez badacza;</li> </ul> | <b>Pierwszorządowy</b><br>Bezpieczeństwo i tolerancja<br><b>Pozostałe</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana stężenia chlorku w pocie;</li> <li>zmiana wskaźnika klirensu płucnego;</li> <li>obserwowany wskaźnik PEx;</li> <li>zmiana wskaźnika BMI;</li> <li>zmiana wskaźnika BMI w stosunku do wieku;</li> <li>średnia zmiana elastazy-1 w kale.</li> </ul> |



| Badanie | Metodyka                        | Populacja  | Punkty końcowe |
|---------|---------------------------------|--|----------------|
|         | <p><b>Hipoteza</b></p> <p>-</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• w części A, homozygotyczny dla F508del (genotyp F/F) lub heterozygotyczny dla F508del i mutacji MF, która nie reaguje na iwakafator (IVA) i tezakaftor (TEZ)/IVA (genotypy F/MF). W części B występowała co najmniej jedna mutacja F508del w genie regulatora przewodnictwa przez błonowego CF (CFTR) lub mutacja CFTR reagująca na eleksakaftor (ELX/TEZ/IVA);</li> <li>• genotyp został potwierdzony podczas wizyty przesiewowej. Ocena ta nie musiała być powtarzana w przypadku potwierdzonych uczestników w części A, którzy chcieli uczestniczyć w części B;</li> <li>• uczestnicy, którzy zostali włączeni do badania i których genotyp przesiewowy nie potwierdził kwalifikowalności do badania;</li> <li>• stabilna choroba CF na początku okresu leczenia, zgodnie z oceną badacza;</li> <li>• chęć pozostania na stabilnym schemacie leczenia mukowiscydozy (innym niż modulatory CFTR) do 15. dnia (część A) lub do 24. tygodnia (część B) lub w stosownych przypadkach, do wizyty kontrolnej dotyczącej bezpieczeństwa;</li> <li>• według oceny badacza, rodzic lub opiekun prawny był w stanie zrozumieć wymagania, ograniczenia i instrukcje protokołu, a rodzic lub opiekun prawny był w stanie zapewnić, że uczestnik będzie przestrzegał i prawdopodobnie ukończy badanie zgodnie z planem;</li> <li>• jeśli przesiewowy wynik genotypu CFTR nie został otrzymany przed podaniem pierwszej dawki badanego leku, poprzedni raport laboratoryjny dotyczący genotypu CFTR mógł zostać wykorzystany do ustalenia kwalifikowalności.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia jakiegokolwiek choroby lub jakiegokolwiek stanu klinicznego, który w opinii badacza, mogły mieć wpływ na wyniki badania lub stwarzać dodatkowe ryzyko podczas podawania uczestnikowi badanego leku (leków). Obejmowało to, ale nie ograniczało się do następujących: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ klinicznie istotna marskość wątroby z lub bez nadciśnienia wrotnego,</li> </ul> </li> </ul> |                |

| Badanie | Metodyka | Populacja  | Punkty końcowe |
|---------|----------|--|----------------|
|         |          | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ przeszczep narządów litych lub układu krwiotwórczego,</li> <li>○ nowotwór;</li> <li>• wszelkie klinicznie istotne nieprawidłowości laboratoryjne podczas wizyty przesiewowej, które mogłyby zakłócić ocenę badania lub stanowić nadmierne ryzyko dla uczestnika (według uznania badacza);</li> <li>• którekolwiek z poniższych nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych podczas badania przesiewowego: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ hemoglobina &lt;10 g/dl,</li> <li>○ bilirubina całkowita, transaminaza asparaginianowa (AST) lub transaminaza alaninowa (ALT) <math>\geq 2 \times</math> górna granica normy (GGN),</li> <li>○ fosfataza alkaliczna lub gamma-glutamylotransferaza <math>\geq 3 \times</math> GGN,</li> <li>○ nieprawidłowa czynność nerek definiowana jako współczynnik filtracji kłębuszkowej <math>\leq 45</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (obliczony za pomocą równania Counahana-Barratta);</li> </ul> </li> <li>• ostra choroba niezwiązana z mukowiscydozą (np. zapalenie żołądka i jelit) w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką badanego leku (dzień 1);</li> <li>• bieżący lub wcześniejszy udział w badaniu leku eksperymentalnego (w tym badaniach nad lekiem ELX z jednoczesnym podawaniem innych leków badanych lub bez nich) w ciągu 28 dni od wizyty przesiewowej: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ okres wymywania wynoszący pięć końcowych okresów półtrwania poprzedniego badanego leku lub 28 dni, w zależności od tego, który z tych okresów był dłuższy. Uplynał przed wizytą przesiewową,</li> <li>○ czas, który upłynął, mógł być dłuższy, jeśli wymagają tego lokalne przepisy,</li> <li>○ uwaga: stały udział w badaniu nieinterwencyjnym (w tym badania obserwacyjne) był dozwolony;</li> </ul> </li> </ul> |                |

| Badanie   | Metodyka   | Populacja   | Punkty końcowe   |
|---|--|---|--|
|   |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie leku objętego ograniczeniami w określonym czasie przed pierwszą dawką badanego leku;</li> <li>• bliskim krewnym uczestnika był badacz lub jego zastępca, asystent badawczy, farmaceuta, koordynator badania lub inny personel bezpośrednio zaangażowany w prowadzenie badania;</li> <li>• tylko część B: podwyższona aktywność ALAT lub AspAT w surowicy <math>\geq 3 \times</math> GGN lub bilirubina całkowita <math>\geq 2 \times</math> GGN w poprzednim roku.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów</b><br/>N=75 (ITT)<br/>Interwencja: n= 75<br/>Komparator: n= -</p>   |  |
| <p><b>Akronim badania</b><br/>GALILEO</p> <p><b>Źródło finansowania</b><br/>Badanie sponsorowane przez firmę Vertex Pharmaceuticals, Inc.</p> | <p><b>Badanie:</b><br/>Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, kontrolowane placebo badanie trzeciej fazy b</p> <p><b>Interwencja</b><br/>IVA/TEZ/ELX+IVA</p> <p><b>Komparator</b><br/>Placebo (SoC)</p> <p><b>Czas obserwacji</b><br/>24 tygodnie</p> <p><b>Hipoteza</b><br/>superiority</p> | <p><b>Kryteria włączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rodzic lub opiekun prawny podpisał i opatrzył datą formularz świadomej zgody;</li> <li>• wiek od 6 do 11 lat w dniu wyrażenia świadomej zgody;</li> <li>• masa ciała <math>\geq 15</math> kg podczas wizyty przesiewowej;</li> <li>• diagnostyka mukowiscydozy (CF);</li> <li>• genotyp F508del-minimalna funkcja (F/MF);</li> <li>• procent przewidywanej natężonej objętości wydechowej w ciągu 1 sekundy (ppFEV<sub>1</sub>) <math>\geq 70</math> normy dla wieku, płci i wzrostu podczas badania przesiewowego;</li> <li>• wskaźnik klirensu płuc 2,5 (LCI<sub>2.5</sub>) <math>\geq 7,5</math> podczas wizyty przesiewowej;</li> <li>• stabilna choroba CF w ocenie badacza;</li> <li>• chęć pozostania przy stałym schemacie leczenia CF (innym niż modulatory transkrypcyjnego regulatora przewodnictwa CF [CFTR]) podczas badania;</li> <li>• możliwość połykania tabletek;</li> <li>• wyrażenie zgody i zdolność do przestrzegania wymogów i ograniczeń związanych z badaniem (pacjent i opiekun prawny).</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia jakiegokolwiek choroby lub stanu klinicznego, który w opinii badacza może zafałszować wyniki badania lub stwarzać dodatkowe ryzyko podania pacjentowi badanego leku (ów). Dotyczyło to między innymi: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ klinicznie istotna marskość wątroby z nadciśnieniem wrotnym lub bez niego,</li> </ul> </li> </ul> | <p><b>Pierwszorzędowy</b><br/>- zmiana wskaźnika klirensu płucnego;</p> <p><b>Pozostałe</b><br/>- zmiana stężenia chlorku w pocie;<br/>- zmiana ppFEV<sub>1</sub>;<br/>- zmiana w punktacji domeny oddechowej CFQ-R;<br/>- bezpieczeństwo.</p> |



| Badanie | Metodyka | Populacja  | Punkty końcowe |
|---------|----------|--|----------------|
|         |          | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ przeszczep narządu łitego lub przeszczep hematologiczny,</li> <li>○ nadużywanie alkoholu lub narkotyków w ciągu ostatniego roku, w tym między innymi konopi indyjskich, kokainy i opiatów.,</li> <li>○ rak, z wyjątkiem płaskonabłonkowego raka skóry, podstawnkomórkowego raka skóry i raka szyjki macicy in situ w stadium 0 (wszystkie 3 bez nawrotu w ciągu ostatnich 5 lat);</li> <li>• wszelkie klinicznie istotne nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych podczas badania przesiewowego, które mogłyby zakłócać ocenę badania lub stwarzać nadmierne ryzyko dla pacjenta (według oceny badacza);</li> <li>• którekolwiek z poniższych nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych podczas badania przesiewowego: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ hemoglobina &lt;10 g/dl,</li> <li>○ bilirubina całkowita <math>\geq 2 \times</math> górna granica normy (GGN),</li> <li>○ aminotransferaza asparaginianowa, aminotransferaza alaninowa, <math>\gamma</math>-glutamylotransferaza lub fosfataza alkaliczna <math>\geq 3 \times</math>GGN,</li> <li>○ nieprawidłowa czynność nerek, definiowana jako współczynnik filtracji kłębuszkowej <math>\leq 45</math> mL/min /1,73m<sup>2</sup> (obliczony za pomocą równania Counahana-Barratta [E1]);</li> </ul> </li> <li>• ostra infekcja górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenie stanu płuc lub zmiany w leczeniu (w tym antybiotykami) choroby płuc w ciągu 28 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku (dzień 1);</li> <li>• zakażenie płuc drobnoustrojami związanymi z szybszym pogorszeniem stanu płuc (w tym między innymi Burkholderia cenocepacia, B. dolosa i Mycobacterium ropień);</li> <li>• ostra choroba niezwiązana z mukowiscydozą (np, zapalenie żołądka i jelit) w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką badanego leku (dzień 1);</li> </ul> |                |

| Badanie   | Metodyka   | Populacja   | Punkty końcowe  |
|---|--|---|---|
|   |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• bieżący lub wcześniejszy udział w badaniu dotyczącym eksperymentalnego leczenia (w tym w badaniach oceniających eleksaftor [ELX] z jednoczesnym podawaniem lub bez innego badanego leku) w ciągu 28 dni przed badaniem przesiewowym: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ przed badaniem przesiewowym musiał upłynąć okres wymywania wynoszący 5 końcowych okresów półtrwania poprzedniego badanego leku lub 28 dni, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy,</li> <li>○ czas, który upłynął, był dłuższy, jeśli wymagają tego lokalne przepisy;</li> </ul> </li> <li>• stosowanie leków objętych ograniczeniami określonymi w protokole badania (tj. umiarkowanych i silnych induktorów CYP3A, umiarkowanych i silnych inhibitorów CYP3A [z wyjątkiem cyprofloksacyny] oraz badanych lub zatwierdzonych modulatorów CFTR [z wyjątkiem badanych leków]), w okresie określonym w protokole przed pierwszą dawką badanego leku (dzień 1);</li> <li>• pacjent lub bliski krewny pacjenta był badaczem lub jego zastępcą, asystentem badawczym, farmaceutą, koordynatorem badania lub innym personelem bezpośrednio zaangażowanym w prowadzenie badania w tym ośrodku.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów</b><br/>N=121 (ITT)<br/>Interwencja: n= 60<br/>Komparator: n=61</p> |   |
| <p><b>Akronim badania</b><br/>AURORA 6-11</p> <p><b>Źródło finansowania</b><br/>Badanie sponsorowane przez firmę Vertex Pharmaceuticals, Inc.</p> | <p><b>Badanie:</b><br/>Otwarte, dwuczęściowe, wieloośrodkowe, badanie trzeciej fazy.</p> <p><b>Interwencja</b><br/>IVA/TEZ/ELX+IVA</p> <p><b>Komparator</b><br/>brak</p> <p><b>Czas obserwacji</b><br/>Część A - 2 tygodnie<br/>Część B - 24 tygodnie</p> <p><b>Hipoteza</b><br/>-</p> | <p><b>Kryteria włączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjent (lub opiekun prawny) podpisał i opatrzył datą formularz świadomej zgody;</li> <li>• wiek od 6 do 11 lat w dniu wyrażenia świadomej zgody;</li> <li>• masa ciała <math>\geq 15</math> kg;</li> <li>• diagnostyka mukowiscydozy (CF);</li> <li>• genotyp F508del-F508del (F/F) lub F508del-minimalna funkcja (F/MF);</li> <li>• procent przewidywanej natężonej objętości wydechowej w ciągu 1 sekundy (ppFEV1) <math>\geq 40</math> normy dla wieku, płci i wzrostu w badaniu przesiewowym;</li> <li>• stabilna choroba CF w ocenie badacza;</li> </ul>  | <p><b>Pierwszorzędowy</b><br/>Bezpieczeństwo i tolerancja.</p> <p><b>Pozostałe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana stężenia chlorku w pocie;</li> <li>- zmiana wskaźnika klirensu płucnego;</li> <li>- zmiana w punktacji domeny oddechowej CFQ-R;</li> <li>- zmiana wartości ppFEV1;</li> <li>- zmiana wskaźnika BMI w stosunku do wieku.</li> </ul> |

| Badanie | Metodyka | Populacja  | Punkty końcowe |
|---------|----------|--|----------------|
|         |          | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zgod na pozostanie w trakcie badania na stabilnym schemacie leczenia CF innym niż modulatory transbłonowego regulatora przewodnictwa CF (CFTR);</li> <li>▪ możliwość potykania tabletek;</li> <li>▪ w przypadku kobiet - ujemny wynik testu ciąży w surowicy podczas badania przesiewowego;</li> <li>▪ w przypadku pacjentów w wieku rozrodczym, którzy byli aktywni seksualnie, zgoda na wypełnienie wymogów antykoncepcji określonych w protokole badania;</li> <li>▪ zgoda i zdolność do przestrzegania wymogów i ograniczeń związanych z badaniem (pacjent i opiekun prawny).</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Historia wszelkich chorób lub stanów klinicznych, które w opinii badacza mogą zakłócić wyniki badania lub stworzyć dodatkowe ryzyko podania pacjentowi badanego leku(ów). Dotyczyło to między innymi: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ klinicznie istotna marskość wątroby z nadciśnieniem wrotnym lub bez niego,</li> <li>○ przeszczep narządu litego lub przeszczep hematologiczny,</li> <li>○ nadużywanie alkoholu lub narkotyków w ciągu ostatniego roku, w tym między innymi konopi indyjskich, kokainy i opiatów,</li> <li>○ rak, z wyjątkiem płaskonabłonkowego raka skóry, podstawnokomórkowego raka skóry i raka szyjki macicy in situ w stadium 0 (wszystkie 3 bez nawrotu w ciągu ostatnich 5 lat);</li> </ul> </li> <li>▪ wszelkie klinicznie istotne nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych podczas badania przesiewowego, które mogłyby zakłócać ocenę badania lub stwarzać nadmierne ryzyko dla pacjenta (według oceny badacza);</li> <li>▪ którekolwiek z poniższych nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych podczas badania przesiewowego: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ hemoglobina &lt;10 g/dl,</li> <li>○ bilirubina całkowita <math>\geq 2 \times</math> górna granica normy (GGN),</li> </ul> </li> </ul> |                |



| Badanie | Metodyka | Populacja   | Punkty końcowe |
|---------|----------|---|----------------|
|         |          | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ aminotransferaza asparaginianowa, aminotransferaza alaninowa, <math>\gamma</math>-glutamylotransferaza lub fosfataza alkaliczna <math>\geq 3 \times \text{GGN}</math>,</li> <li>○ nieprawidłowa czynność nerek definiowana jako współczynnik filtracji kłębuszkowej <math>\leq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2</math> (obliczony za pomocą równania Counahana-Barratta);</li> <li>• ostra infekcja górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenie stanu płuc lub zmiany w leczeniu (w tym antybiotykami) choroby płuc w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką badanego leku (dzień 1);</li> <li>• zakażenie płuc drobnoustrojami związanymi z szybszym pogorszeniem stanu płuc (w tym między innymi Burkholderia cenocepacia, B. dolosa i Mycobacterium abscessus);</li> <li>• ostra choroba niezwiązana z mukowiscydozą (np. zapalenie żołądka i jelit) w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką badanego leku (dzień 1);</li> <li>• bieżący lub wcześniejszy udział w badaniu dotyczącym eksperymentalnego leczenia (w tym w badaniach oceniających eleksaftor (ELX) z jednoczesnym podawaniem lub bez innego badanego leku) w ciągu 28 dni przed badaniem przesiewowym: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ przed badaniem przesiewowym wymagany okres wymywania wynoszący 5 końcowych okresów półtrwania poprzedniego badanego leku lub 28 dni, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy,</li> <li>○ czas, który upłynął, był dłuższy, jeśli wymagały tego lokalne przepisy,</li> <li>○ zezwolono na ciągły udział w badaniu nieinterwencyjnym (w tym badaniach obserwacyjnych);</li> </ul> </li> </ul> |                |

| Badanie   | Metodyka   | Populacja   | Punkty końcowe   |
|---|--|---|--|
|   |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie leków objętych ograniczeniami określonych w protokole badania (tj. umiarkowanych i silnych induktorów CYP3A, umiarkowanych i silnych inhibitorów CYP3A [z wyjątkiem cyprofloksacyny] oraz badanych lub zatwierdzonych modulatorów CFTR [z wyjątkiem badanych leków]) w oknie określonym w protokole przed pierwszą dawką badanego leku (dzień 1);</li> <li>• pacjent lub bliski krewny pacjenta był badaczem lub jego zastępcą, asystentem badawczym, farmaceutą, koordynatorem badania lub innym personelem bezpośrednio zaangażowanym w prowadzenie badania w tym ośrodku.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów</b><br/>N=66 (ITT)<br/>Interwencja: n=66<br/>Komparator: n=-</p>   |  |
| <p><b>Akronim badania</b><br/>AURORA 6-11 OLE</p> <p><b>Źródło finansowania</b><br/>Badanie sponsorowane przez firmę Vertex Pharmaceuticals, Inc.</p> | <p><b>Badanie:</b><br/>Otwarte, dwuczęściowe, wieloośrodkowe, przedłużone badanie trzeciej fazy</p> <p><b>Interwencja</b><br/>IVA/TEZ/ELX+IVA</p> <p><b>Komparator:</b><br/>brak</p> <p><b>Czas obserwacji</b><br/>96 tygodni</p> <p><b>Hipoteza</b><br/>-</p> | <p><b>Kryteria włączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uczestnik (lub opiekun prawny) podpisał i opatrzyl datą formularz świadomej zgody;</li> <li>• zgoda na przestrzeganie zaplanowanych wizyt, planu leczenia, ograniczeń badań, badań laboratoryjnych, wytycznych dotyczących antykoncepcji i innych procedur badania;</li> <li>• nie wycofanie zgody na badanie macierzyste;</li> <li>• spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ukończono leczenie lekiem objętym badaniem w badaniu macierzystym, lub</li> <li>○ nastąpiła przerwa w badaniu macierzystym, ale bez trwałego zaprzestania przyjmowania badanego leku oraz zostały zrealizowane wszystkie wizyty w ramach badania w okresie leczenia w badaniu macierzystym;</li> </ul> </li> <li>• zgoda na kontynuowanie stałego schematu leczenia mukowiscydozy (CF) do czasu zakończenia udziału w badaniu.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia wszelkich chorób współistniejących, które w opinii badacza mogły zafałszować wyniki badania lub stwarzać dodatkowe ryzyko w przypadku podawania uczestnikowi badanego leku;</li> </ul> | <p><b>Pierwszorzędowy</b><br/>Bezpieczeństwo i tolerancja</p> <p><b>Pozostałe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana stężenia chlorku w pocie;</li> <li>- zmiana wskaźnika klirensu płucnego;</li> <li>- zmiana w punktacji domeny oddechowej CFQ-R;</li> <li>- zmiana wartości ppFEV<sub>1</sub>;</li> <li>- zmiana wskaźnika BMI w stosunku do wieku;</li> <li>- zmiana wskaźnika wzrostu w stosunku do wieku;</li> <li>- zmiana wskaźnika masy ciała w stosunku do wieku.</li> </ul> |

| Badanie  | Metodyka  | Populacja   | Punkty końcowe   |
|--|---|---|--|
|  |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• kobiety w ciąży lub karmiące piersią musiały mieć negatywny wynik testu ciążowego podczas wizyty w ramach części A w 1 dniu przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku;</li> <li>• historia nietolerancji leku w badaniu macierzystym, która w opinii badacza stwarzałaby dodatkowe ryzyko dla uczestnika (np. historia alergii lub nadwrażliwości na badany lek);</li> <li>• bieżący udział w badaniu eksperymentalnym dotyczącym leku innego niż badanie macierzyste lub obecne badanie. Zezwolono na udział w badaniu nieinterwencyjnym i badaniu przesiewowym w ramach innego badania Vertex.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów</b><br/>N=64 (ITT)<br/>Interwencja: n=64<br/>Komparator: n=-</p>  |  |
| <p><b>Akronim badania</b><br/>Barry 2021 (VX18-445-104)<br/><b>Źródło finansowania</b><br/>Badanie sponsorowane przez firmę Vertex Pharmaceuticals, Inc.</p> | <p><b>Badanie:</b><br/>Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, równoległe badanie trzeciej fazy z aktywną kontrolą<br/><b>Interwencja</b><br/>IVA/TEZ/ELX+IVA<br/><b>Komparator</b><br/>IVA/TEZ+IVA lub IVA<br/><b>Czas obserwacji</b><br/>8 tygodni<br/><b>Hipoteza</b><br/>superiority</p> | <p><b>Kryteria włączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjent (lub jego prawnie wyznaczony i upoważniony przedstawiciel) podpisał i opatrzył datą formularz świadomej zgody oraz w stosownych przypadkach, formularz zgody;</li> <li>• zgoda na przestrzeganie zaplanowanych wizyt, planu leczenia, ograniczeń badań, badań laboratoryjnych, wytycznych dotyczących antykoncepcji i innych procedur badawczych;</li> <li>• ukończone 12 lat w dniu wyrażenia świadomej zgody;</li> <li>• potwierdzona diagnoza mukowiscydozy ustalona przez badacza;</li> <li>• pacjent był heterozygotyczny pod względem Phe508del-CFTR i miał mutację bramkującą lub resztkową funkcję (genotypy Phe508del-gating lub Phe508del resztkową funkcję) i znajdował się w regionie, w którym jego genotyp i grupa wiekowa zostały zatwierdzone jako wskazania do leczenia iwakaftorem i (lub) tezakaftorem-iwakaftorem;</li> <li>• wartość natężonej objętości wydechowej w ciągu 1 sekundy (FEV1) <math>\geq 40\%</math> i <math>\leq 90\%</math> średniej przewidywanej dla wieku, płci, rasy i wzrostu (równania Global Lung Function Initiative1) podczas wizyty przesiewowej. Pomiary spirometryczne muszą spełniać kryteria Amerykańskiego Towarzystwa Klatki Piersiowej/Europejskiego Towarzystwa Chorób Układu Oddechowego pod względem akceptowalności i powtarzalności;</li> </ul> | <p><b>Pierwszorzędowy</b><br/>zmiana wartości ppFEV1<br/><b>Pozostałe</b><br/>- zmiana stężenia chlorku w pocie;<br/>- zmiana w punktacji domeny oddechowej CFQ-R;<br/>- bezpieczeństwo.</p> |



| Badanie | Metodyka | Populacja  | Punkty końcowe |
|---------|----------|--|----------------|
|         |          | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ podczas badania przesiewowego pacjenci musieli być w stanie pobrać ważną (wystarczającą ilość) próbkę potu;</li> <li>▪ stabilna choroba w ocenie badacza;</li> <li>▪ zgoda na kontynuowanie stałego schematu leczenia mukowiscydozy do czasu zakończenia udziału w badaniu</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Historia jakiegokolwiek choroby lub stanu klinicznego, który w opinii badacza może zakłócić wyniki badania lub stworzyć dodatkowe ryzyko podczas podawania pacjentowi badanego leku(ów). Dotyczyło to między innymi: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ klinicznie istotna marskość wątroby z nadciśnieniem wrotnym lub bez niego,</li> <li>○ przeszczep narządu łitego lub hematologicznego,</li> <li>○ nadużywanie alkoholu lub narkotyków w ciągu ostatniego roku, w tym między innymi konopi indyjskich, kokainy i opiatów, ,</li> <li>○ nowotwory, z wyjątkiem płaskonabłonkowego raka skóry, podstawnocomórkowego raka skóry i raka szyjki macicy in situ w stadium 0 (brak objawów choroby przez ostatnie 5 lat);</li> </ul> </li> <li>▪ którekolwiek z poniższych nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych podczas badania przesiewowego: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ hemoglobina &lt;10 g/decylitr,</li> <li>○ bilirubina całkowita <math>\geq 2 \times</math> górna granica normy,</li> <li>○ transaminaza asparaginianowa, transaminaza alaninowa lub transferaza gamma-glutamylowa <math>\geq 3 \times</math> górna granica normy,</li> </ul> </li> </ul> |                |

| Badanie | Metodyka | Populacja   | Punkty końcowe |
|---------|----------|---|----------------|
|         |          | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ nieprawidłowa czynność nerek definiowana jako szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej <math>\leq 50</math> mililitrów/minutę/1,73 m<sup>2</sup> (obliczony za pomocą równania Modification of Diet in Renal Disease Study Equation) dla pacjentów w wieku 18 lat lub starszych lub <math>\leq 45</math> mililitrów/minutę/1,73 m<sup>2</sup> (obliczone za pomocą równania Counahana-Barratta) dla pacjentów w wieku od 12 do 17 lat (włącznie);</li> <li>▪ ostra infekcja górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenie stanu płuc lub zmiana leczenia (w tym antybiotyków) choroby zatokowo-płucnej w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką badanego leku w okresie wstępnym (dzień -28);</li> <li>▪ zakażenie płuc patogenem bakteryjnym, które wiązało się z szybszym pogorszeniem stanu płuc (w tym między innymi Burkholderia cenocepacia, B. dolosa i Mycobacterium abscessus), w przypadku pacjentów, u których w przeszłości posiewy były dodatnie, badacz zastosował następujące kryteria w celu ustalenia, czy pacjent był wolny od zakażenia takimi drobnoustrojami: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ w ciągu 12 miesięcy przed datą świadomej zgody u pacjenta nie uzyskano dodatniego wyniku posiewu dróg oddechowych na obecność tych drobnoustrojów,</li> <li>○ w ciągu 12 miesięcy przed wyrażeniem świadomej zgody u pacjenta wykonano <math>\geq 2</math> posiewy dróg oddechowych ujemne na obecność tych drobnoustrojów. Przy czym pierwszy i ostatni z nich znajdowały się w odstępie <math>\geq 3</math> miesięcy, a ostatni w ciągu 6 miesięcy przed datą świadomej zgody;</li> </ul> </li> <li>▪ ostra choroba niezwiązana z mukowiscydozą (np. zapalenie żołądka i jelit) w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką badanego leku w okresie wstępnym (dzień -28);</li> </ul> |                |

| Badanie  | Metodyka  | Populacja   | Punkty końcowe   |
|--|---|---|--|
|  |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bieżący lub wcześniejszy udział w badaniu dotyczącym eksperymentalnego leczenia innego niż transblonowy modulator przewodnictwa firmy Vertex Pharmaceuticals dotyczący mukowiscydozy w ciągu 28 dni lub 5 końcowych okresów półtrwania (w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy) przed badaniem przesiewowym. Czas, który upłynął, może być dłuższy, jeśli wymagają tego lokalne przepisy;</li> <li>▪ stosowanie zabronionych leków, zgodnie z definicją w protokole, w określonym oknie przed pierwszą dawką badanego leku w okresie wstępnym (dzień -28);</li> <li>▪ kobiety w ciąży lub karmiące piersią, wszystkie pacjentki, niezależnie od ich potencjalnego statusu rozrodczego, musiały mieć negatywne testy ciążowe podczas wizyty przesiewowej (dzień -56) i wizyty w dniu -28. Przed pierwszą dawką badanego leku w okresie wstępnym;</li> <li>▪ pacjentem lub bliskim krewnym pacjenta był badacz lub jego zastępca, asystent badawczy, farmaceuta, koordynator badania lub inny personel bezpośrednio zaangażowany w prowadzenie badania w tym ośrodku. Jednakże do badania mogła zostać włączona osoba dorosła (w wieku co najmniej 18 lat), będąca krewnym członka personelu badawczego, pod warunkiem że: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ osoba dorosła mieszkała niezależnie i nie mieszkała z członkiem personelu badawczego,</li> <li>○ osoba dorosła uczestniczyła w badaniu w innym miejscu niż miejsce, w którym członek rodziny był zatrudniony.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów</b><br/> N= 258 (ITT)<br/> Interwencja: n=132<br/> Komparator (IVA): n=45<br/> Komparator (IVA/TEZ+IVA): n=81</p> |  |
| <b>Badania dla komparatorów</b>  |   |   |  |
| <b>Akronim badania</b><br>McNamara 2019<br><b>Źródło finansowania</b><br>Badanie sponsorowane przez firmę Vertex Pharmaceuticals, Inc. | <b>Badanie:</b><br>Otwarte, dwuczęściowe. Wieloośrodkowe, badanie trzeciej fazy<br><b>Interwencja</b><br>LUM/IVA<br><b>Komparator</b><br>brak | <b>Kryteria włączenia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ podpisana zgoda na udział w badaniu prawnie wyznaczonego i upoważnionego przedstawiciela pacjenta, wraz z podpisaną godą pacjenta (jeśli dotyczy);</li> </ul>  | <b>Pierwszorzędowy</b><br>Bezpieczeństwo<br><b>Pozostałe</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana stężenia chlorku w pocie;</li> <li>- zmiana wskaźnika klirensu płucnego;</li> <li>- obserwowany wskaźnik PEx;</li> <li>- zmiana wskaźnika BMI;</li> <li>- zmiana wskaźnika BMI w stosunku do wieku;</li> <li>- średnia zmiana elastazy-1 w kale;</li> </ul> |



| Badanie | Metodyka   | Populacja  | Punkty końcowe   |
|---------|--|--|--|
|         | <p><b>Czas obserwacji</b><br/>Część A - 15 dni<br/>Część B - 24 tygodnie<br/><b>Hipoteza</b><br/>-</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• deklaracja prawnie wyznaczonego i upoważnionego przedstawiciela pacjenta w zakresie przestrzegania zaplanowanych wizyt, planu leczenia, ograniczeń badań, badań laboratoryjnych i innych procedur badania;</li> <li>• pacjenci w wieku od 2 do 5 lat w chwili przystąpienia do badania;</li> <li>• minimalna masa ciała pacjenta 8 kg;</li> <li>• pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem mukowiscydozy podczas wizyty przesiewowej, definiowani jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 2 mutacje powodujące mukowiscydozę (udokumentowane w dokumentacji medycznej pacjenta) oraz</li> <li>○ przewlekła choroba zatokowo-płucna lub zaburzenia żołądkowo-jelitowe/żywnieniowe lub</li> <li>○ tylko część B: zawartość chlorków w pocie <math>\geq 60</math> mmol/l określona metodą ilościowej jonoforezy pilokarpinowej, zgodnie z dokumentacją medyczną pacjenta lub wynik badania zawartości chlorku w pocie uzyskany podczas wizyty przesiewowej, jeśli kwalifikujący się historyczny wynik na zawartość chlorku w pocie był udokumentowany w dokumentacji medycznej pacjenta. Sam ten wynik (a nie wynik wizyty przesiewowej) może zostać wykorzystany do ustalenia kwalifikowalności;</li> </ul> </li> <li>• pacjenci homozygotyczni pod względem F508del (genotyp potwierdzony podczas wizyty przesiewowej), jeżeli wynik badania przesiewowego genotypu CFTR nie został otrzymany przed dniem -1, do ustalenia kwalifikowalności można wykorzystać poprzedni raport laboratoryjny dotyczący genotypu CFTR;</li> </ul> <p>Notatka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci, którzy zostali włączeni do badania i których genotyp w badaniach przesiewowych nie potwierdził kwalifikowalności do badania, zostali wycofani z badania.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana wskaźnika wzrostu;</li> <li>- zmiana wskaźnika wzrostu w stosunku do wieku;</li> <li>- zmiana wskaźnika masy ciała;</li> <li>- zmiana wskaźnika masy ciała w stosunku do wieku;</li> <li>- stężenie immunoreaktywnego trypsynogenu.</li> </ul> |

| Badanie | Metodyka | Populacja   | Punkty końcowe |
|---------|----------|---|----------------|
|         |          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak konieczności powtarzania genotypowania w przypadku potwierdzonych pacjentów z części A, którzy uczestniczyli w części B;</li> <li>• pacjenci ze stabilną chorobą mukowiscydozy, uznaną przez badacza podczas wizyty przesiewowej;</li> <li>• pacjenci, którzy wyrazili chęć kontynuowania stosowania stałego schematu leczenia CF do 15. dnia (część A) lub podczas wizyty kontrolnej dotyczącej bezpieczeństwa; (część B), jeśli ma to zastosowanie.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia wszelkich chorób współistniejących sprawdzona podczas wizyty przesiewowej, która w opinii badacza zafalszowałaby wyniki badania lub stwarzałaby dodatkowe ryzyko podczas podawania pacjentowi lumakafтору/iwakafтору (np. historia marskości wątroby z nadciśnieniem wrotnym);</li> <li>• wszelkie istotne klinicznie nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych podczas wizyty przesiewowej, które mogłyby zakłócić ocenę badania lub stwarzać nadmierne ryzyko dla pacjenta (według oceny badacza);</li> <li>• którekolwiek z poniższych nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych podczas wizyty przesiewowej: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ hemoglobina poniżej 10 g/dL,</li> <li>○ ALT, AST lub bilirubina całkowita powyżej 2 × górnej granicy normy,</li> <li>○ nieprawidłowa czynność nerek definiowana jako współczynnik filtracji kłębuszkowej mniejszy lub równy 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;</li> </ul> </li> <li>• ostra infekcja górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenie stanu płuc lub zmiana leczenia (w tym antybiotyków) choroby płuc w ciągu 28 dni przed pierwszym dniem (pierwsza dawka lumakafтору/iwakafтору);</li> </ul> |                |

| Badanie | Metodyka | Populacja  | Punkty końcowe |
|---------|----------|--|----------------|
|         |          | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ standardowe 12-odprowadzeniowe EKG wykazujące QTc &gt;450 ms podczas wizyty przesiewowej. Jeżeli podczas wizyty przesiewowej odstęp QTc przekraczał 450 ms, w okresie przesiewowym badanie EKG powtarzano jeszcze dwukrotnie, a do określenia kwalifikacji pacjenta do badania wykorzystano średnią z trzech wartości QTc;</li> <li>▪ historia przeszczepiania narządów litych lub hematologicznych;</li> <li>▪ bieżące lub wcześniejsze uczestnictwo w badaniu leku eksperymentalnego (w tym badaniach dotyczących lumakaftoru i/lub iwakaftoru) w ciągu 30 dni od wizyty przesiewowej: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ obowiązkowy okres wyplukiwania wynoszący pięć końcowych okresów półtrwania jakiegokolwiek poprzedniego badanego leku (ów) lub 30 dni. W zależności od tego, który z tych okresów był dłuższy,</li> <li>○ czas, który upłynął, mógł być dłuższy, jeśli wymagają tego lokalne przepisy;</li> </ul> </li> </ul> <p>Notatka: dozwolono na ciągły udział w badaniu nieinterwencyjnym (w tym badaniach obserwacyjnych),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ stosowanie leków lub pokarmów objętych ograniczeniami w określonym czasie przed podaniem pierwszej dawki lumakaftoru/iwakaftoru;</li> <li>▪ historia zaćmy/zmętnienia soczewki lub dowody zaćmy/zmętnienia soczewki uznane za istotne klinicznie przez licencjonowanego okulistę podczas badania okulistycznego podczas wizyty przesiewowej. Przesiewowego badania okulistycznego nie trzeba powtarzać, jeśli udokumentowano badanie spełniające kryteria protokołu, które zostało przeprowadzone w ciągu 3 miesięcy przed wizytą przesiewową. Pacjenci z dokumentacją obustronnego usunięcia soczewki nie wymagali badania okulistycznego i to kryterium nie miało zastosowania;</li> </ul> |                |



| Badanie  | Metodyka  | Populacja  | Punkty końcowe   |
|--|---|--|--|
|  |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjent lub bliski krewny pacjenta był badaczem lub jego zastępcą, asystentem badawczym, farmaceutą, koordynatorem badania lub innym personelem bezpośrednio zaangażowanym w prowadzenie badania.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów</b><br/>N= 60 (ITT)<br/>Interwencja: n= 60<br/>Komparator: n= -</p>   |  |
| <p><b>Akronim badania</b><br/>VX16-661-115</p> <p><b>Źródło finansowania</b><br/>Badanie sponsorowane przez firmę Vertex Pharmaceuticals, Inc.</p> | <p><b>Badanie:</b><br/>Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie trzeciej fazy</p> <p><b>Interwencja</b><br/>IVA/TEZ+IVA</p> <p><b>Komparator</b><br/>IVA lub placebo (SoC)</p> <p><b>Czas obserwacji</b><br/>8 tygodni</p> <p><b>Hipoteza</b><br/>superiority</p> | <p><b>Kryteria włączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Formularz świadomej zgody podpisany i datowany przez prawnie wyznaczonego i upoważnionego przedstawiciela pacjenta oraz formularz zgody (jeśli dotyczy) podpisany i datowany przez pacjenta;</li> <li>deklaracja przestrzegania zaplanowanych wizyt, planu leczenia, ograniczeń badań, badań laboratoryjnych, wytycznych dotyczących procedur badawczych;</li> <li>wiek od 6 do 11 lat włącznie w dniu (-ach) świadomej zgody (i zgody, jeśli dotyczy);</li> <li>masa ciała <math>\geq 15</math> kg na wizycie przesiewowej;</li> <li>potwierdzenie genotypów podczas badań przesiewowych. Jeżeli wynik badania przesiewowego genotypu CFTR nie zostanie otrzymany przed rejestracją, w celu ustalenia kwalifikowalności można wykorzystać poprzedni raport laboratorium genotypu CFTR. Uczestnicy, którzy zostali włączeni i których genotyp badania przesiewowego nie potwierdza kwalifikowalności do badania, muszą zostać wykluczeni z badania. Notatka: można ocenić dodatkowe mutacje, a aktualizacje zatwierdzonych mutacji zostaną przekazane placówkom badawczym w formie memorandum;</li> <li>potwierdzona diagnoza mukowiscydozy określona na podstawie następujących kryteriów:</li> </ul> | <p><b>Pierwszorzędowy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana wskaźnika klirensu płucnego;</li> </ul> <p><b>Pozostałe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana stężenia chlorku w pocie;</li> <li>zmiana ppFEV1;</li> <li>zmiana w punktacji domeny oddechowej CFQ-R;</li> <li>bezpieczeństwo;</li> <li>zmiana wskaźnika BMI;</li> <li>zmiana wskaźnika BMI w stosunku do wieku;</li> <li>zmiana wskaźnika wzrostu;</li> <li>zmiana wskaźnika wzrostu w stosunku do wieku;</li> <li>zmiana wskaźnika masy ciała;</li> <li>zmiana wskaźnika masy ciała w stosunku do wieku.</li> </ul> |

| Badanie | Metodyka | Populacja   | Punkty końcowe |
|---------|----------|---|----------------|
|         |          | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ w przypadku osób homozygotycznych pod względem F508del-CFTR: potwierdzone rozpoznanie CF zdefiniowane jako stężenie chlorków w pocie <math>\geq 60</math> mmol/l metodą ilościowej jonoforezy pilokarpiny (co udokumentowane jest w dokumentacji medycznej danej osoby lub na podstawie wyniku badania chlorku w pocie uzyskanego podczas wizyty przesiewowej),</li> <li>• dla osób heterozygotycznych pod względem F508del-CFTR: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ potwierdzona diagnoza mukowiscydozy zdefiniowana jako stężenie chlorków w pocie <math>\geq 60</math> mmol/l metodą ilościowej jonoforezy pilokarpiny (co zostało udokumentowane w dokumentacji medycznej danej osoby [wartość tę można uzyskać z dokumentacji zebranej przed zastosowaniem leku Kalydeco] lub na podstawie testu zawartości chlorku w pocie wynik uzyskany podczas wizyty przesiewowej),</li> </ul> </li> <li>• jeśli stężenie chlorków w pocie wynosi <math>&lt; 60</math> mmol/l, muszą istnieć udokumentowane dowody na przewlekłą chorobę zatokowo-płucną i/lub chorobę żołądkowo-jelitową zgodne z diagnozą mukowiscydozy w ocenie głównego badacza, objawiająca się co najmniej jednym z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ trwała kolonizacja/infekcja, zdefiniowana jako co najmniej dwa dodatnie posiewy dróg oddechowych w okresie 6 miesięcy, z co najmniej jednym typowym patogenem CF (np. <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, śluzowata i niesluzowata <i>Pseudomonas aeruginosa</i>),</li> <li>○ przewlekły kaszel i wytwarzanie plwociny,</li> </ul> </li> </ul> |                |

| Badanie | Metodyka | Populacja  | Punkty końcowe |
|---------|----------|--|----------------|
|         |          | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ utrzymujące się nieprawidłowości w radiogramie klatki piersiowej odpowiadające chorobie płuc mukowiscydozy (np. rozstrzenie oskrzeli, niedodma, nacieki i hiperinflacja),</li> <li>○ polipy nosa lub przewlekłe zapalenie zatok potwierdzone zmianami radiograficznymi lub tomograficznymi zatok przynosowych,</li> <li>○ oznaki choroby żółdkowo-jelitowej zgodne z rozpoznaniem mukowiscydozy,</li> <li>○ znaczące opóźnienia wzrostu i/lub przyrostu masy ciała zgodne z rozpoznaniem mukowiscydozy,</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ppFEV<sub>1</sub> wynoszące <math>\geq 70</math> punktów procentowych skorygowane ze względu na wiek. Płeć. Wzrost i pochodzenie etniczne przy użyciu równania Global Lung Function Initiative podczas wizyty przesiewowej;</li> <li>• badanie przesiewowe LCl<sub>2.5</sub> <math>\geq 7,5</math>;</li> <li>• stabilna choroba CF określona przez badacza podczas wizyty przesiewowej;</li> <li>• chęć kontynuowania stałego schematu leczenia CF do 8, tygodnia lub, jeśli ma to zastosowanie. Podczas wizyty kontrolnej dotyczącej bezpieczeństwa;</li> <li>• możliwość połykania tabletek;</li> <li>• ujemny test ciążowy z surowicy podczas wizyty przesiewowej i ujemny test ciążowy z moczu podczas wizyty w 1 dniu przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku u kobiet w wieku rozrodczym;</li> <li>• przestrzeganie wymogów antykoncepcji wśród osób w wieku rozrodczym, które są aktywne seksualnie;</li> <li>• zdolność prawnie wyznaczonego i upoważnionego przedstawiciela danej osoby (np. rodzica lub opiekuna prawnego) do zrozumienia wymagań protokołu, ograniczeń i instrukcji określonych przez osobę prowadzącą badanie. Prawnie wyznaczony i upoważniony przedstawiciel danej osoby powinien być w stanie zapewnić, że dana osoba zastosuje się do planu i prawdopodobnie ukończy badanie zgodnie z planem.</li> </ul> |                |



| Badanie | Metodyka | Populacja   | Punkty końcowe |
|---------|----------|---|----------------|
|         |          | <p><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Historia wszelkich chorób współistniejących sprawdzona podczas wizyty przesiewowej, która w opinii badacza może zafalszować wyniki badania lub stworzyć dodatkowe ryzyko podczas podawania badanego leku danej osobie, na przykład marskość wątroby z nadciśnieniem wrotnym w wywiadzie i/lub czynniki ryzyka torsade de pointes w wywiadzie (np. rodzinny zespół długiego QT, hipokaliemia, niewydolność serca, przerost lewej komory, bradykardia, zawal mięśnia sercowego, kardiomiopatia, arytmia [komorowa i migotanie przedsionków], otyłość, ostre zdarzenia neurologiczne [krwotok podpajęczynówkowy, krwotok śródczaszkowy, incydent naczyniowo-mózgowy, uraz wewnątrzczaszkowy] i neuropatia autonomiczna);</li> <li>▪ wszelkie klinicznie istotne nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych podczas wizyty przesiewowej, które mogłyby zakłócać ocenę badania lub stwarzać nadmierne ryzyko dla osoby (według oceny badacza);</li> <li>▪ którekolwiek z poniższych nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych podczas wizyty przesiewowej: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ hemoglobina &lt;10 g/dl,</li> <li>○ nieprawidłowa czynność wątroby definiowana jako co najmniej dwa z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ AspAT <math>\geq 3 \times</math> GGN,</li> <li>○ ALT <math>\geq 3 \times</math> GGN,</li> <li>○ GGT <math>\geq 3 \times</math> GGN,</li> <li>○ ALP <math>\geq 3 \times</math> GGN,</li> <li>○ bilirubina całkowita <math>\geq 2 \times</math> GGN,</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ nieprawidłowa czynność wątroby definiowana jako ALT lub AST <math>\geq 5 \times</math> GGN,</li> <li>▪ nieprawidłowa czynność nerek definiowana jako współczynnik filtracji kłębuszkowej <math>\leq 45</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (obliczony za pomocą równania Coughana-Barratta),</li> <li>▪ ostra infekcja górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenie stanu płuc lub zmiany w leczeniu (w tym antybiotykami) choroby płuc w ciągu 28 dni przed 1 dniem (pierwsza dawka badanego leku);</li> </ul> |                |

| Badanie | Metodyka | Populacja   | Punkty końcowe |
|---------|----------|---|----------------|
|         |          | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ kolonizacja organizmami związanymi z szybszym pogorszeniem stanu ptuc (np. Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa i Mycobacterium abscessus) podczas wizyty przesiewowej. Badacz może kierować się następującymi sugerowanymi kryteriami, aby osobę uznać za wolną od kolonizacji: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ w ciągu ostatnich 12 miesięcy pacjent powinien mieć co najmniej dwa kolejne posiewy dróg oddechowych ujemne na obecność tych organizmów,</li> <li>○ odległość pomiędzy tymi dwoma posiewami dróg oddechowych powinna wynosić <math>\geq 3</math> miesiące,</li> <li>○ jeden z dwóch posiewów dróg oddechowych powinien zostać pobrany w ciągu ostatnich 6 miesięcy,</li> </ul> </li> <li>▪ standardowe 12-odprowadzeniowe EKG wykazujące QTc <math>&gt;450</math> ms podczas wizyty przesiewowej. Jeżeli podczas wizyty przesiewowej odstęp QTc przekracza 450 ms, EKG należy powtórzyć jeszcze dwa razy w okresie badania przesiewowego, a w celu ustalenia kwalifikacji danej osoby do badania należy zastosować średnią z trzech wartości QTc;</li> <li>▪ historia przeszczepiania narządów litych lub hematologicznych podczas wizyty przesiewowej;</li> <li>▪ bieżący lub wcześniejszy udział w badaniu leku eksperymentalnego lub stosowanie dostępnego na rynku modulatora CFTR, które nie jest zgodne z następującymi wymaganiami: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ przed badaniem przesiewowym wymagany okres wymywania wynoszący 30 dni lub pięć końcowych okresów półtrwania poprzedniego badanego leku, w zależności od tego, który z nich jest dłuższy,</li> </ul> </li> <li>▪ czas, który upłynął, może być dłuższy, jeśli wymagają tego lokalne przepisy,</li> </ul> |                |

| Badanie  | Metodyka   | Populacja   | Punkty końcowe   |
|--|--|---|--|
|  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ przed wizytą pierwszego dnia musi upłynąć 28-dniowy okres wymywania badanego lumakafтору/iwakaftoru lub przepisanych przez lekarza Orkambi® lub Kalydeco®;</li> </ul> <p>Uwaga: Dopuszczalny jest ciągły udział w badaniach nieinterwencyjnych (w tym badaniach obserwacyjnych),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ stosowanie zastrzeżonych leków lub żywności w określonym czasie przed wizytą przesiewową lub pierwszą dawką badanego leku i/lub niechęć do przestrzegania ograniczeń;</li> <li>▪ ciąża i karmienie piersią (wśród kobiet);</li> <li>▪ osoba lub bliski krewny osoby będącej badaczem lub zastępcą badacza, asystentem badawczym, farmaceutą, koordynatorem badania lub innym personelem bezpośrednio zaangażowanym w prowadzenie badania.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów</b><br/> N= 67 (ITT)<br/> Interwencja: n= 54<br/> Komparator (IVA): n= 3<br/> Komparator (Placebo): n= 10</p>  |  |
| <p><b>Akronim badania</b><br/> EVOLVE</p> <p><b>Źródło finansowania</b><br/> Badanie sponsorowane przez firmę Vertex Pharmaceuticals, Inc.</p> | <p><b>Badanie:</b><br/> Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, 2 okresowe, 3 leczenia, wieloosrodkowe badanie trzeciej fazy</p> <p><b>Interwencja</b><br/> IVA/TEZ+IVA</p> <p><b>Komparator</b><br/> IVA lub Placebo (SoC)</p> <p><b>Czas obserwacji</b><br/> 8 tygodni + 8 tygodni</p> <p><b>Hipoteza</b><br/> superiority</p> | <p><b>Kryteria włączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci w wieku 12 lat i starsi;</li> <li>• heterozygotyczni pod względem F508del-CFTR i drugi allel z mutacją CFTR o funkcji resztkowej;</li> <li>• FEV1 <math>\geq 40</math> i <math>\leq 90</math> w badaniu przesiewowym;</li> <li>• stabilna choroba płuc;</li> <li>• zawartość chlorków w pocie <math>\geq 60</math> mmol/l. Jeśli wartość chlorku w pocie wynosiła <math>&lt; 60</math> mmol / l, musiały istnieć udokumentowane dowody przewlekłej choroby zatokowo-płucnej.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania przesiewowe wykazywały istotne klinicznie nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (hemoglobina <math>\leq 10</math> g/dl, nieprawidłowa czynność wątroby lub nerek);</li> <li>• ostra infekcja górnych lub dolnych dróg oddechowych;</li> <li>• zaostrzenie stanu płuc lub zmiany w leczeniu choroby płuc w ciągu 28 dni przed pierwszym dniem (pierwsza dawka badanego leku) badania;</li> <li>• historia przeszczepu narządu łitego lub przeszczepu hematologicznego;</li> </ul> | <p><b>Pierwszorzędowy</b><br/> zmiana ppFEV1</p> <p><b>Pozostałe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana w punktacji domeny oddechowej CFQ-R;</li> <li>- relatywna zmiana ppFEV1;</li> <li>- obserwowany wskaźnik PEx;</li> <li>- średnia zmiana elastazy-1 w kale.</li> </ul> |



| Badanie | Metodyka | Populacja   | Punkty końcowe |
|---------|----------|---|----------------|
|         |          | <ul style="list-style-type: none"> <li>niedawny udział w badaniu leku eksperymentalnego lub zastosowanie komercyjnie dostępnego modulatora CFTR;</li> <li>historia jakichkolwiek chorób współistniejących, które mogłyby zakłócić wyniki badania lub stanowić dodatkowe ryzyko.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów</b><br/> N= 244 (ITT)<br/> Interwencja: n=156<br/> Komparator (IVA vs Placebo): n=161<br/> Komparator (IVA/TEZ+IVA vs IVA): n=161</p> |                |

### 3.4 Ocena jakości informacji

Ocenę jakości randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z oceną ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration. Wykorzystano wersję 2 narzędzia Cochrane do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją (RoB 2), która jest zalecanym narzędziem do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją uwzględnionych w ramach przeglądu systematycznego.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w podręczniku Cochrane (wersja 6.1), badania RCT oceniono z wykorzystaniem aktualnego narzędzia Cochrane Risk of Bias (RoB 2 wersja 2). Przy użyciu narzędzia RoB 2 ocena jakości badań dokonywana jest w zakresie poszczególnych punktów końcowych. RoB 2 składa się z zestawu 5 domen oceny ryzyka błędu systematycznego, a każda z nich koncentruje się na różnych aspektach projektowania i prowadzenia badań oraz sposobu raportowania wyników. W narzędziu RoB 2 uwzględniono następujące domeny:

- domena 1 – proces randomizacji;
- domena 2 – odchylenia od zaplanowanych interwencji;
- domena 3 – brakujące dane wynikowe;
- domena 4 – pomiar efektu;
- domena 5 – selekcja raportowania wyników.

Każda domena obejmuje serię pytań („pytań sygnalizacyjnych”), na które istnieje 5 wariantów odpowiedzi, tj.: tak/prawdopodobnie tak, nie/prawdopodobnie nie oraz brak informacji. Ostateczna ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen, jak i ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego generowana jest za pomocą algorytmu opracowanego przez twórców narzędzia RoB 2. Narzędzie Rob 2 dostępne jest w formie skoroszytu programu Microsoft Excel. Szczegółowe wytyczne dotyczące sposobu oceny badań RCT za pomocą narzędzia RoB 2 oraz dostęp do narzędzia RoB 2 jest możliwy poprzez stronę: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome>.

W celu oceny ryzyka błędu systematycznego poszczególnych zidentyfikowanych badań, w pierwszej kolejności wybrano punkty końcowe, które będą podlegać ocenie. Zgodnie z dostępnymi danymi oraz zaleceniami przedstawionymi w podręczniku Cochrane, aby za pomocą RoB 2 oceniać główne punkty końcowe, w ramach niniejszej oceny jakości

zidentyfikowanych RCT uwzględniono najistotniejsze z punktu widzenia jednostki chorobowej punkty końcowe:

- procent przewidywanej natężonej objętości wydechowej (ppFEV<sub>1</sub>),
- zaostrzenie choroby płuc (PEX),
- stężenie chlorków w pocie (SwCl),
- ocena jakości życia za pomocą domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R,
- wskaźnik oczyszczania płuc LCI<sub>2,5</sub>,
- zdarzenia niepożądane ogółem,
- poważne zdarzenia niepożądane.

Wybrane punkty końcowe pokrywają się z punktami wybieranymi w innych przeglądach piśmiennictwa dla mukowiscydozy wykorzystujących metodologię GRADE [Heneghan 2023].

Szczegółową ocenę poszczególnych badań w formie tabelarycznej przedstawiono w Aneksie 10. Poniżej podsumowano ogólną ocenę ryzyka błędu systematycznego.

**Rys. 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane - badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo - badania dla interwencji.**

| ID badania          | Interwencja | Komparator | Punkt końcowy                 | Waga | Proces randomizacji | Oddychania od zaplanowanych interwencji | Brakujące dane wynikowe | Pomiar efektu | Selekcja raportowanych wyników | Ogólny błąd |  |
|---------------------|-------------|------------|-------------------------------|------|---------------------|---|-------------------------|---------------|--------------------------------|-------------|--|
| GALILEO 6-11        | ELZ/TEZ/IVA | PBO+SoC    | ppFEV1                        | 1    | +                   | +                                       | +                       | +             | +                              | +           | <p> <span style="color: green;">+</span> Niskie ryzyko<br/> <span style="color: yellow;">?</span> Pewne zastrzeżenia<br/> <span style="color: red;">-</span> Wysokie ryzyko         </p> |
| AURORA FG >12 lat   | ELX/TEZ/IVA | PBO+SoC    | ppFEV1                        | 1    | +                   | +                                       | +                       | +             | +                              | +           |  |
| AURORA F/RF >12 lat | ELX/TEZ/IVA | PBO+SoC    | ppFEV1                        | 1    | +                   | +                                       | +                       | +             | +                              | +           |  |
| GALILEO 6-11        | ELX/TEZ/IVA | PBO+SoC    | LCI <sub>2,5</sub>            | 1    | +                   | +                                       | +                       | +             | +                              | +           |  |
| GALILEO 6-11        | ELX/TEZ/IVA | PBO+SoC    | SwCl                          | 1    | +                   | +                                       | +                       | +             | +                              | +           |  |
| AURORA FG >12 lat   | ELX/TEZ/IVA | PBO+SoC    | SwCl                          | 1    | +                   | +                                       | +                       | +             | +                              | +           |  |
| AURORA F/RF >12 lat | ELX/TEZ/IVA | PBO+SoC    | SwCl                          | 1    | +                   | +                                       | +                       | +             | +                              | +           |  |
| GALILEO 6-11        | ELX/TEZ/IVA | PBO+SoC    | CFQ-R                         | 1    | +                   | +                                       | +                       | +             | +                              | +           |  |
| AURORA FG >12 lat   | ELX/TEZ/IVA | PBO+SoC    | CFQ-R                         | 1    | +                   | +                                       | +                       | +             | +                              | +           |  |
| AURORA F/RF >12 lat | ELX/TEZ/IVA | PBO+SoC    | CFQ-R                         | 1    | +                   | +                                       | +                       | +             | +                              | +           |  |
| GALILEO 6-11        | ELX/TEZ/IVA | PBO+SoC    | Zdarzenia niepożądane ogółem  | 1    | +                   | +                                       | +                       | +             | +                              | +           |  |
| AURORA FG >12 lat   | ELX/TEZ/IVA | PBO+SoC    | Zdarzenia niepożądane ogółem  | 1    | +                   | +                                       | +                       | +             | +                              | +           |  |
| AURORA F/RF >12 lat | ELX/TEZ/IVA | PBO+SoC    | Zdarzenia niepożądane ogółem  | 1    | +                   | +                                       | +                       | +             | +                              | +           |  |
| GALILEO 6-11        | ELX/TEZ/IVA | PBO+SoC    | Poważne zdarzenia niepożądane | 1    | +                   | +                                       | +                       | +             | +                              | +           |  |
| AURORA FG >12 lat   | ELX/TEZ/IVA | PBO+SoC    | Poważne zdarzenia niepożądane | 1    | +                   | +                                       | +                       | +             | +                              | +           |  |
| AURORA F/RF >12 lat | ELX/TEZ/IVA | PBO+SoC    | Poważne zdarzenia niepożądane | 1    | +                   | +                                       | +                       | +             | +                              | +           |  |



**Rys. 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane - badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo - badania dla komparatorów.**

| ID badania | Interwencja | Komparator  | Punkt końcowy | Waga | Przebieg randomizacji | Odstępstwa od zaplanowanej interwencji | Brak wybiórczego prezentowania wyników | Przebieg badania | Stratowanie i wyłączenie wyników | Qualis (błąd) |
|------------|-------------|-------------|---------------|------|-----------------------|--|--|------------------|----------------------------------|---------------|
| EMBRACE    | ELX/TEZ/IVA | TEZ/IVA/IVA | ppFEV1        | 1    | ●                     | ●                                      | ●                                      | ●                | ●                                | ●             |
| EXPAND     | ELX/TEZ/IVA | SoC         | ppFEV1        | 1    | ●                     | ●                                      | ●                                      | ●                | ●                                | ●             |
| EMBRACE    | ELX/TEZ/IVA | TEZ/IVA/IVA | SwCI          | 1    | ●                     | ●                                      | ●                                      | ●                | ●                                | ●             |
| EXPAND     | ELX/TEZ/IVA | SoC         | SwCI          | 1    | ●                     | ●                                      | ●                                      | ●                | ●                                | ●             |
| EMBRACE    | ELX/TEZ/IVA | TEZ/IVA/IVA | CFQ-R         | 1    | ●                     | ●                                      | ●                                      | ●                | ●                                | ●             |
| EXPAND     | ELX/TEZ/IVA | SoC         | CFQ-R         | 1    | ●                     | ●                                      | ●                                      | ●                | ●                                | ●             |
| EMBRACE    | ELX/TEZ/IVA | TEZ/IVA/IVA | LCI2.5        | 1    | ●                     | ●                                      | ●                                      | ●                | ●                                | ●             |
| EMBRACE    | ELX/TEZ/IVA | TEZ/IVA/IVA | AEs ogółem    | 1    | ●                     | ●                                      | ●                                      | ●                | ●                                | ●             |
| EXPAND     | ELX/TEZ/IVA | SoC         | AEs ogółem    | 1    | ●                     | ●                                      | ●                                      | ●                | ●                                | ●             |
| EMBRACE    | ELX/TEZ/IVA | TEZ/IVA/IVA | Powazne AEs   | 1    | ●                     | ●                                      | ●                                      | ●                | ●                                | ●             |
| EXPAND     | ELX/TEZ/IVA | SoC         | Powazne AEs   | 1    | ●                     | ●                                      | ●                                      | ●                | ●                                | ●             |

AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*).

W przypadku wszystkich ocenianych punktów końcowych, zarówno dla badań dla interwencji jak i komparatorów, we wszystkich uwzględnionych badaniach, uzyskano niskie ryzyko w zakresie popełnienia błędu systematycznego w każdej z kategorii - patrz Rys. 6 oraz Rys. 7, a co za tym idzie, niskie ryzyko ogólnego błędu.

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. 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. 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.

### 3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Ogółem, przedstawiony zakres danych, poprzez niepełną zgodność populacji biorącej udział we włączonych badaniach z populacją określoną we wskazaniu refundacyjnym, nie pozwala w pełni na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną.



Punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii. Oceniane punkty końcowe są spójne z założeniami przyjętymi w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Kaftrio] oraz zaleceniami wytycznych, nie mniej brakuje oceny takich punktów końcowych jak przeżycie całkowite. Należy jednak podkreślić, że w przypadku chorób przewlekłych do których należy mukowiscydoza, ocena przeżycia w badaniach klinicznych nie jest praktycznie osiągalna (ocena przeżycia wymaga długotrwałej obserwacji możliwej jedynie w badaniach RWE). Zidentyfikowano 2 systematyczne przeglądy piśmiennictwa, w których identyfikowano te same badania jak w niniejszej analizie.

Podsumowując, spójność zarówno wewnętrzną, jak i zewnętrzną badań włączonych do niniejszej analizy można określić jako umiarkowaną - ograniczenia dotyczą głównie dostępności danych dla populacji w wieku 2-5 lat oraz częściowo również 6-11 lat. Należy przy tym podkreślić, że oceniana technologia dotyczy choroby rzadkiej oraz populacji pediatrycznej. EMA zarejestrował wnioskowaną technologię w populacji pediatrycznej w oparciu o prace włączone do niniejszego przeglądu oraz dane farmakologiczne (odniesienie ekspozycji na lek do populacji w wieku  $\geq 12$  lat - patrz rozdział 8.2.3.).

## 4 Analiza wyników badań pierwotnych

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki dotyczące porównania skuteczności wnioskowanej interwencji względem uwzględnionych technologii opcjonalnych. Szczegółowe dane na temat uwzględnionych i nieuwzględnionych w analizie punktów końcowych przedstawiono w Aneksie 8.

Skuteczność terapii eleksakافتro/tezakافتor/iwakافتor w skojarzeniu z iwakافتorem analizowano w następujących populacjach:

- populacja w wieku 2-5 lat oraz w wieku 6-11 lat:
  - populacja homozygotyczna z mutacją F508del genu CFTR (F/F),
  - populacja heterozygotyczna z mutacją F508del i mająca mutację funkcji minimalnej na drugim allelu (F/MF),
  - populacja heterozygotyczna z mutacją F508del i mająca mutację rezydualną na drugim allelu (F/RF),
  - populacja heterozygotyczna z mutacją F508del i mająca mutację bramkującą na drugim allelu (F/G),
  - populacja heterozygotyczna z mutacją F508del i mutacją genu CFTR nieskasyfikowaną jako F, MF, RF, G na drugim allelu.
- populacja w wieku  $\geq 12$  lat:
  - populacja heterozygotyczna z mutacją F508del i mająca mutację rezydualną na drugim allelu (F/RF),
  - populacja heterozygotyczna z mutacją F508del i mająca mutację bramkującą na drugim allelu (F/G),
  - populacja heterozygotyczna z mutacją F508del i mutacją genu CFTR nieskasyfikowaną jako F, MF, RF, G.

### 4.1 Skuteczność leczenia

Skuteczność terapii skojarzonej ELX/TEZ/IVA+IVA analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- zmiana w punktacji domeny oddechowej CFQ-R;
- zmiana stężenia chlorku w pocie,
- zmiana w  $LC_{2.5}$ ,
- zmiana ppFEV<sub>1</sub>,
- obserwowany wskaźnik PEx,
- zmiana wskaźnika BMI,
- zmiana wskaźnika BMI w stosunku do wieku,

- średnia zmiana elastazy-1 w kale.

## 4.1.1 Populacja w wieku 2-5 lat

### 4.1.1.1 Populacja homozygotyczna z mutacją F508del genu CFTR (F/F)

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedno badanie jednoramienne dla ocenianej interwencji (AURORA 2-5) oraz jedno badanie jednoramienne dla komparatora (McNamara 2019).

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące leczenia terapią IVA/TEZ/ELX+IVA w porównaniu z LUM/IVA. Szczegółowe dane na temat punktów końcowych przedstawiono w Aneksie 8. Z uwagi na brak możliwości porównania pośredniego (badania niekontrolowane), poniżej zestawiono jedynie wyniki obu badań.

#### 4.1.1.1.1 Zmiana stężenia chlorku w pocie

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tygodnie doprowadziła do znaczącej poprawy w zakresie stężenia chlorku w pocie dla wnioskowanej technologii (-70 mmol/l) w stosunku do wartości wyjściowej. Dane dotyczące komparatora przedstawione w badaniu McNamara 2019 pokazują, że leczenie LUM/IVA przez 24 tygodnie powoduje mniejszą poprawę w zakresie stężenia chlorku w pocie (-31,7 mmol/L). Wyniki przedstawiono w Tab. 10.

**Tab. 10. Zmiana stężenia chlorku w pocie, populacja F/F, wiek 2-5 lat.**

| Badanie       | IVA/TEZ/ELX+IVA |                             | LUM/IVA |                             |
|---------------|-----------------|-----------------------------|---------|-----------------------------|
|               | N               | Średnia (95% CI)            | N       | Średnia (95% CI)            |
| AURORA 2-5    | 22              | -70,0 (-75,4; -64,5) mmol/l | -       | -                           |
| McNamara 2019 | -               | -                           | 49      | -31,7 (-35,7; -27,6) mmol/l |

SwCl - chlorek potu (ang. *sweat chloride*); IVA/TEZ/ELX+IVA - iwakafator/tezakafator/eleksakafator+iwakafator; LUM/IVA - lumakafator/iwakafator.

#### 4.1.1.1.2 Zmiana wskaźnika klirensu płucnego

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tygodnie doprowadziła do zmniejszenia  $LCl_{2.5}$  o 0,89 jednostek w stosunku do wartości wyjściowej, co wskazuje na poprawę czynności płuc u dzieci w okresie leczenia. Natomiast dane dotyczące komparatora przedstawione w badaniu McNamara 2019 pokazują, że leczenie LUM/IVA przez 24 tygodnie powoduje mniejszą poprawę w zakresie  $LCl_{2.5}$  (-0,58 jednostek). Wyniki przedstawiono w Tab. 11.

**Tab. 11. zmiana wskaźnika klirensu płucnego  $LCl_{2.5}$ , populacja F/F, wiek 2-5 lat<sup>y</sup>.**

| Badanie       | IVA/TEZ/ELX+IVA |                      | LUM/IVA |                      |
|---------------|-----------------|----------------------|---------|----------------------|
|               | N               | Średnia (95% CI)     | N       | Średnia (95% CI)     |
| AURORA 2-5    | 17              | -0,89 (-1,15; -0,63) | -       | -                    |
| McNamara 2019 | -               | -                    | 17      | -0,58 (-1,17; 0,02)* |



\* punkt opcjonalny; LCl<sub>2,5</sub> - wskaźnik klirensu płucnego (ang. lung clearance index); † - LCl<sub>2,5</sub> oceniano tylko u uczestników w wieku >3 lat; IVA/TEZ/ELX+IVA - iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor+iwakaftor; LUM/IVA - lumakaftor/iwakaftor.

W stosunku do obydwu wyżej przedstawionych punktów końcowych ocenianych zarówno w badaniu AURORA 2-5, jak i w badaniu McNamara 2019 wykazano, że terapia skojarzona IVA/TEZ/ELX+IVA przynosi wyższe korzyści w porównaniu do terapii opcjonalnej. W szczególności parametr klirensu płucnego (LCl<sub>2,5</sub>) jest bardzo czułym wskaźnikiem w znacznym stopniu korespondującym z tradycyjnymi badaniami czynnościowymi płuc. Z tego powodu jest niezwykle pomocny w monitorowaniu choroby płuc, w rozpoznawaniu zaostrzeń i ocenie efektywności leczenia pacjentów z mukowiscydozą, a jego wzrost dzięki zastosowaniu ocenianej terapii świadczy o pozytywnej odpowiedzi pacjentów na leczenie i poprawie ich stanu zdrowia.

#### 4.1.1.2 Populacja homozygotyczna z mutacją F508del genu CFTR (F/F) oraz populacja heterozygotyczna z mutacją F508del i mająca mutację funkcji minimalnej (F/MF)

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedno badanie dla ocenianej interwencji (AURORA 2-5) oraz nie zidentyfikowano badań dla komparatora. W związku z czym przedstawiono jedynie wyniki w grupie przyjmującej IVA/TEZ/ELX+IVA.

##### 4.1.1.2.1 Obserwowany wskaźnik PEx

Wskaźnik częstości zaostrzeń płuc w populacji pacjentów w wieku 2-5 lat w badaniu AURORA 2-5 wyniósł 0,32/rok, co wskazuje na niską częstość występowania tego punktu końcowego w ocenianej populacji. Wyniki przedstawiono w Tab. 12.

**Tab. 12. Obserwowany wskaźnik PEx, populacja F/F i F/MF, wiek 2-5 lat.**

| Badanie    | IVA/TEZ/ELX+IVA |                          |
|------------|-----------------|--------------------------|
|            | N               | Obserwowany wskaźnik PEx |
| AURORA 2-5 | 75              | 0,32*                    |

PEx - zaostrzenia płucne (ang. pulmonary exacerbations); IVA/TEZ/ELX+IVA - iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor+iwakaftor; \*na rok (48 tygodni).

##### 4.1.1.2.2 Zmiana wskaźnika BMI

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tygodnie doprowadziła do zmiany wskaźnika BMI dla wnioskowanej technologii o 0,03 kg/m<sup>2</sup> w stosunku do wartości wyjściowej. Wyniki przedstawiono w Tab. 13.

**Tab. 13. Zmiana wskaźnika BMI, populacja F/F i F/MF, wiek 2-5 lat.**

| Badanie    | IVA/TEZ/ELX+IVA |                                      |
|------------|-----------------|--------------------------------------|
|            | N               | Średnia (95% CI)                     |
| AURORA 2-5 | 75              | 0,03 (-0,10; 0,17) kg/m <sup>2</sup> |

BMI - wskaźnik masy ciała (ang. body mass index); IVA/TEZ/ELX+IVA - iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor+iwakaftor.

#### 4.1.1.2.3 Zmiana wskaźnika BMI w stosunku do wieku

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tygodnie doprowadziła do zmiany wskaźnika BMI w stosunku do wieku dla wnioskowanej technologii o 0,1 z-score w stosunku do wartości wyjściowej. Wyniki przedstawiono w Tab. 14.

**Tab. 14. Zmiana wskaźnika BMI w stosunku do wieku, populacja F/F i F/MF, wiek 2-5 lat.**

| Badanie    | IVA/TEZ/ELX+IVA |                          |
|------------|-----------------|--------------------------|
|            | N               | Średnia (95% CI)         |
| AURORA 2-5 | 75              | 0,10 (0,0; 0,20) z-score |

BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); IVA/TEZ/ELX+IVA - iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor+iwakaftor.

#### 4.1.1.2.4 Średnia zmiana elastazy-1 w kale

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tygodnie doprowadziła do średniej zmiany elastazy-1 w kale dla wnioskowanej technologii o 39,5 µg/g w stosunku do wartości wyjściowej. Wyniki przedstawiono w Tab. 15.

**Tab. 15. Średnia zmiana elastazy-1 w kale, populacja F/F i F/MF, wiek 2-5 lat.**

| Badanie    | IVA/TEZ/ELX+IVA |                  |
|------------|-----------------|------------------|
|            | N               | Średnia (95% CI) |
| AURORA 2-5 | 54              | 39,5 ± 89,2 µg/g |

IVA/TEZ/ELX+IVA - iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor+iwakaftor.

Przedstawione powyżej wyniki badania AURORA 2-5 w grupie pacjentów homozygotycznych (F/F) oraz heterozygotycznych z funkcją minimalną genu CFTR na drugim allelu (F/MF) wskazują na pozytywną odpowiedź chorych na leczenie z zastosowaniem terapii IVA/TEZ/ELX+IVA. Parametry związane ze stanem odżywienia pacjenta są istotne na każdym etapie jego życia, a w szczególności u małych dzieci. Również znaczącym parametrem pozwalającym na monitorowanie przebiegu mukowiscydozy jest elastaza-1 w kale, która określa stopień niewydolności trzustki będący jednym z pierwszych objawów choroby.

#### 4.1.1.3 Populacja heterozygotyczna z mutacją F508del i mająca mutację funkcji minimalnej (F/MF)

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedno badanie dla ocenianej interwencji (AURORA 2-5), natomiast nie znaleziono badań dla komparatora. W związku z czym, przedstawiono jedynie wyniki w grupie przyjmującej IVA/TEZ/ELX+IVA.

##### 4.1.1.3.1 Zmiana stężenia chlorku w pocie

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tygodnie doprowadziła do znaczącej poprawy w zakresie stężenia chlorku w pocie dla wnioskowanej technologii (-52,6 mmol/l) w stosunku do wartości wyjściowej.



**Tab. 16. Zmiana stężenia chlorku w pocie, populacja F/MF, wiek 2-5 lat.**

| Badanie    | IVA/TEZ/ELX+IVA |                             |
|------------|-----------------|-----------------------------|
|            | N               | Średnia (95% CI)            |
| AURORA 2-5 | 47              | -52,6 (-56,9; -48,4) mmol/l |

SwCl - chlorek potu (ang. *sweat chloride*); IVA/TEZ/ELX+IVA - iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor+iwakaftor.

#### 4.1.1.3.2 Zmiana wskaźnika klirensu płucnego

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tygodnie doprowadziła do zmniejszenia  $LCI_{2,5}$  o 0,82 jednostek w stosunku do wartości wyjściowej, co wskazuje na poprawę czynności płuc u dzieci w okresie leczenia.

**Tab. 17. Zmiana wskaźnika klirensu płucnego  $LCI_{2,5}$ , populacja F/MF, wiek 2-5 lat<sup>Y</sup>.**

| Badanie    | IVA/TEZ/ELX+IVA |                      |
|------------|-----------------|----------------------|
|            | N               | Średnia (95% CI)     |
| AURORA 2-5 | 33              | -0,82 (-1,06; -0,57) |

$LCI_{2,5}$  - wskaźnik klirensu płucnego (ang. *lung clearance index*); Y -  $LCI_{2,5}$  oceniano tylko u uczestników w wieku >3 lat; IVA/TEZ/ELX+IVA - iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor+iwakaftor.

Analogicznie do wyników badania AURORA 2-5 dotyczących zarówno populacji F/F, jak i połączonych populacji F/F oraz F/MF, również w populacji F/MF wykazano korzystny wpływ leczenia IVA/TEZ/ELX+IVA w zakresie ocenianych punktów końcowych. Przedstawione wyżej wyniki świadczą o klinicznej istotnej redukcji zarówno w zakresie stężenia chlorków w pocie, jak zmiany wskaźnika klirensu płucnego.

#### 4.1.1.4 Pozostałe populacje: F/RF, F/G oraz F/inna (nieskasyfikowana jako F, MF, RF, G)

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego badania dla ocenianej interwencji oraz komparatora, w którym przedstawiono wyniki dla populacji w wieku 2-5 lat w innych populacjach niż analizowane wcześniej.

Mukowiscydoza ma charakter postępujący, czyli jej nasilenie wzrasta wraz z wiekiem i już u pacjentów w wieku 2-5 lat obserwowane są objawy, w szczególności w zakresie niewydolności trzustki. Z tego powodu wpływ na przebieg choroby, na istotne dla pacjenta punkty końcowe można zmierzyć tylko w ograniczonym zakresie. Mimo to w badaniu AURORA 2-5 i jego rozszerzeniu AURORA 2-5 OLE stwierdzono istotne dla pacjentów działanie iwakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u dzieci w wieku od 2 do 5 lat z mutacją F/MF. Opierając się na mechanizmie działania ocenianej terapii oraz biorąc pod uwagę molekularny mechanizm leżący u podstaw schorzenia, wyniki dla pacjentów z mutacją F/MF można traktować jako konserwatywne oszacowanie dla pacjentów z mutacją F/RF, F/G oraz F/inna.



Dodatkowo, postępując zgodnie z podejściem Europejskiej Agencji Leków (EMA), należy przyjąć, że korzyści z terapii obserwowane u starszej grupy pacjentów ( $\geq 12$  lat) można przenieść również na pacjentów w młodszych grupach wiekowych. W związku z tym, w niniejszej analizie posłużono się wynikami dotyczącymi leczenia terapią eleksakaftorem/tezakaftorem/iwakaftorem + iwakaftorem (Barry 2021) w porównaniu z SoC (EVOLVE) w starszej populacji  $\geq 12$  lat. W oparciu o zidentyfikowane badania wykonano porównanie pośrednie przez wspólny komparator - iwakaftor. W obu badaniach okres obserwacji wynosił 8 tygodni (w badaniu EVOLVE dwa okresy leczenia (po 8 tygodni) rozdzielone 8-tygodniowym okresem wyplukiwania leków - badanie skrzyżowane).

#### 4.1.1.4.1 Zmiana ppFEV<sub>1</sub>

W porównaniu pośrednim wykazano, że leczenie z zastosowaniem IVA/TEZ/ELX+IVA+SoC w porównaniu z PBO+SoC powodowało statystycznie istotną poprawę ppFEV<sub>1</sub> o 8,7 punktów procentowych (95% CI: 6,8; 10,5),  $p < 0,0001$ . Wyniki przedstawiono w Tab. 18.

**Tab. 18. Zmiana ppFEV<sub>1</sub>, populacja F/RF, wiek 2-5 lat.**

| Badanie   | N   | Interwencja<br>Średnia (95% CI) | N   | Komparator<br>Średnia (95% CI) | Różnica           | Wartość p              |
|---|-----|---------------------------------|-----|--------------------------------|-------------------|------------------------|
| <b>Porównanie bezpośrednie - IVA/TEZ/ELX+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC</b> |     |                                 |     |                                |                   |                        |
| Barry 2021  | 82  | 2,5 (1,4; 3,5)                  | 81  | 0,5 (-0,5; 1,5)                | 1,9 (0,5; 3,4)    | p = 0,0104             |
| <b>Porównanie bezpośrednie - SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC</b>                 |     |                                 |     |                                |                   |                        |
| EVOLVE  | 161 | -                               | 161 | -                              | -6,7 (-7,9; -5,5) | p < 0,001 <sup>¥</sup> |
| <b>Porównanie pośrednie IVA/TEZ/ELX+IVA+SoC vs PBO+SoC</b>              |     |                                 |     |                                | 8,7 (6,8; 10,5)   | p < 0,0001             |

IVA/TEZ/ELX+IVA - iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor+iwakaftor; SoC - standardowe leczenie (ang. *standard of care*); PBO - placebo; ppFEV<sub>1</sub> - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa. Odsetek wartości należnej dla płci, wieku i wzrostu (ang. *Percent Predicted Forced Expiratory Volume In One Second*).

¥ - w badaniu oceniano porównanie TEZ/IVA+SoC vs PBO+SoC różnica = 6,7 (95% CI: 5,5; 7,9), na potrzeby niniejszego porównania przedstawiono wynik dla PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC.

#### 4.1.1.4.2 Zmiana stężenia chlorku w pocie

W porównaniu pośrednim wykazano, że leczenie z zastosowaniem IVA/TEZ/ELX+IVA+SoC w porównaniu z PBO+SoC skutkowało statystycznie istotną poprawą bezwzględnej wartości stężenia jonów chlorkowych w pocie o -33,6 mmol/l (95% CI: -37,8; -29,3),  $p < 0,0001$ . Wyniki przedstawiono w Tab. 19.

**Tab. 19. Zmiana stężenia chlorku w pocie, populacja F/RF, wiek 2-5 lat.**

| Badanie  | N   | Interwencja<br>Średnia (95% CI) | N   | Komparator<br>Średnia (95% CI) | Różnica                        | Wartość p              |
|--|-----|---------------------------------|-----|--------------------------------|--------------------------------|------------------------|
| Porównanie bezpośrednie - IVA/TEZ/ELX+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC |     |                                 |     |                                |                                |                        |
| Barry 2021   | 82  | -23,1 (-25,6; -20,6)<br>mmol/l  | 81  | 1,7 (-0,9; 4,3) mmol/l         | -24,1 (-27,6; -20,5)<br>mmol/l | p < 0,0001             |
| Porównanie bezpośrednie - SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC                 |     |                                 |     |                                |                                |                        |
| EVOLVE   | 161 | -                               | 161 | -                              | 9,5 (7,2; 11,8)<br>mmol/l      | p < 0,001 <sup>‡</sup> |
| Porównanie pośrednie IVA/TEZ/ELX+IVA+SoC vs PBO+SoC              |     |                                 |     |                                |                                |                        |
| 8,7 (6,8; 10,5) mmol/l; p < 0,0001                               |     |                                 |     |                                | -33,6 (-37,8; -29,3)<br>mmol/l | p < 0,0001             |

SwCl - chlorek potu (ang. *sweat chloride*); IVA/TEZ/ELX+IVA - iwakafator/tezakafator/eleksakafator+iwakafator; SoC - standardowe leczenie (ang. *standard of care*); PBO - placebo;

‡ - w badaniu oceniano porównanie TEZ/IVA+SoC vs PBO+SoC różnica = -9,5 (95% CI: -11,8; -7,2), na potrzeby niniejszego porównania przedstawiono wynik dla PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC.

## 4.1.2 Populacja w wieku 6-11 lat

### 4.1.2.1 Populacja homozygotyczna z mutacją F508del genu CFTR (F/F)

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedno badanie jednoramienne dla ocenianej interwencji (AURORA 6-11) oraz jedno badanie dla komparatora - VX16-661-115, w którym zidentyfikowano dane dla IVA/TEZ+IVA. W badaniu AURORA 6-11 pacjentów leczono przez 24 tygodnie, natomiast w badaniu VX16-661-115 okres ten trwał 8 tygodni.

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące leczenia terapią IVA/TEZ/ELX+IVA w porównaniu z IVA/TEZ+IVA w badaniu VX16-661-115. Z powodu braku możliwości porównania pośredniego, poniżej zestawiono wyłącznie wyniki badań. Ze względu na różnice w długości okresów obserwacji w porównywanych badaniach, w celu porównania efektów klinicznych w jednakowych jednostkach czasu, dodatkowo przedstawiono wyniki stosowania ocenianej interwencji po 8 tygodniach terapii. Odpowiednie wartości dla ocenianych punktów końcowych zostały odczytane z wykresów przedstawionych w publikacji do badania AURORA 6-11.

#### 4.1.2.1.1 Zmiana stężenia chlorku w pocie

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tygodnie doprowadziła do znaczącej poprawy w zakresie stężenia chlorku w pocie dla wnioskowanej technologii (-70,4 mmol/l) w stosunku do wartości wyjściowej. Dane dotyczące komparatora przedstawione w badaniu VX16-661-115 pokazują, że leczenie IVA/TEZ+IVA przez 8 tygodni powoduje mniejszą poprawę w zakresie stężenia chlorku w pocie o -12,9 mmol/l. Wyniki przedstawiono w Tab. 20.

**Tab. 20. Zmiana stężenia chlorku w pocie, populacja F/F, wiek 6-11 lat.**

| Badanie  | N  | Średnia zmiana (95% CI)       | p         |
|--|----|-------------------------------|-----------|
| IVA/TEZ/ELX+IVA (AURORA 6-11 F/F) - wynik po 24 tyg. | 26 | -70,4 (-75,6; -65,3) mmol/l   | p < 0,001 |
| IVA/TEZ/ELX+IVA (AURORA 6-11 F/F) - wynik po 8 tyg.  | 26 | -58,72 mmol/l *               | -         |
| IVA/TEZ+IVA (VX16-661-115) - wynik po 8 tyg.         | 38 | -12,9 (-15,87; -9,93)* mmol/l | -         |



SwCl - chlorek potu (ang. *sweat chloride*); IVA/TEZ/ELX+IVA - iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor+iwakaftor; IVA/TEZ+IVA - tezakaftor/iwakaftor+iwakaftor; \* dane odczytane z wykresu

#### 4.1.2.1.2 Zmiana wartości ppFEV<sub>1</sub>

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tygodnie doprowadziła do istotnego statystycznie wzrostu wartości ppFEV<sub>1</sub> o 11,2 punktów procentowych. W badaniu VX16-661-115 po 8 tygodniach leczenia poprawa ppFEV<sub>1</sub> wyniosła 3,2 punktów procentowych. Wyniki przedstawiono w Tab. 21.

**Tab. 21. Zmiana wartości ppFEV<sub>1</sub>, populacja F/F, wiek 6-11 lat.**

| Badanie  | N  | Średnia zmiana (95% CI) | p         |
|--|----|-------------------------|-----------|
| IVA/TEZ/ELX+IVA (AURORA 6-11 F/F) - wynik po 24 tyg. | 25 | 11,2 (7,2; 15,2)        | p < 0,001 |
| IVA/TEZ/ELX+IVA (AURORA 6-11 F/F) - wynik po 8 tyg.  | 25 | 10,20 (16,66; 22,54) *  | p < 0,001 |
| IVA/TEZ+IVA (VX16-661-115) - wynik po 8 tyg.         | 40 | 3,2 (0,44; 5,96)*       | -         |

IVA/TEZ/ELX+IVA - iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor+iwakaftor; IVA/TEZ+IVA - tezakaftor/iwakaftor+iwakaftor; ppFEV<sub>1</sub> - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa. Odsetek wartości należnej dla pćci, Wzrostu i wieku (ang. *Percent Predicted Forced Expiratory Volume In One Second*); \* dane odczytane z wykresu.

#### 4.1.2.1.3 Zmiana wskaźnika klirensu płucnego

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tygodnie doprowadziła do istotnej statystycznie poprawy w zakresie zmiany wskaźnika klirensu płucnego dla wnioskowanej technologii (-1,64 jednostek) w stosunku do wartości wyjściowej. Dane dotyczące komparatora przedstawione w badaniu VX16-661-115 pokazują, że leczenie TEZ+IVA przez 8 tygodni powoduje mniejszą poprawę w zakresie zmiany wskaźnika klirensu płucnego (o -0,56 jednostek). Wyniki przedstawiono w Tab. 22.

**Tab. 22. Zmiana wskaźnika klirensu płucnego LCl<sub>2,5</sub>, populacja F/F, wiek 6-11 lat.**

| Badanie  | N  | Średnia zmiana (95% CI) | p         |
|--|----|-------------------------|-----------|
| IVA/TEZ/ELX+IVA (AURORA 6-11 F/F) - wynik po 24 tyg. | 25 | -1,64 (-2,34; -0,94)    | p < 0,001 |
| IVA/TEZ/ELX+IVA (AURORA 6-11 F/F) - wynik po 8 tyg.  | 25 | -1,82                   | -         |
| IVA/TEZ+IVA (VX16-661-115) - wynik po 8 tyg.         | 38 | -0,56 (-0,92; -0,2)*    | -         |

IVA/TEZ/ELX+IVA iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor+iwakaftor; TEZ/IVA - tezakaftor/iwakaftor+iwakaftor; LCl<sub>2,5</sub>-wskaźnik klirensu płucnego (ang. *lung clearance index*);

#### 4.1.2.1.4 Zmiana wskaźnika BMI w stosunku do wieku

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tygodnie doprowadziła do istotnej statystycznie poprawy w zakresie zmiany wskaźnika BMI w stosunku do wieku o 0,37 z-score w stosunku do wartości wyjściowej. W badaniu VX16-661-115 po 8 tygodniach leczenia terapia IVA/TEZ+IVA wykazała redukcję w zakresie wskaźnika BMI w stosunku do wieku w stosunku do wartości wyjściowej i wyniosła -0,09 z-score.



**Tab. 23. Zmiana wskaźnika BMI w stosunku do wieku, populacja F/F, wiek 6-11 lat.**

| Badanie  | N  | Średnia zmiana (95% CI)      | p         |
|--|----|------------------------------|-----------|
| IVA/TEZ/ELX+IVA (AURORA 6-11 F/F) - wynik po 24 tyg. | 33 | 0,37 (0,26; 0,48) z-score    | p < 0,001 |
| IVA/TEZ/ELX+IVA (AURORA 6-11 F/F) - wynik po 8 tyg.  | 29 | 0,22 (0,35; 0,49) z-score *  | -         |
| IVA/TEZ+IVA (VX16-661-115) - wynik po 8 tyg.         | 42 | -0,09 (-0,17; -0,01) z-score | -         |

IVA/TEZ/ELX+IVA - iwakaftor/tezakafktor/eleksakafktor+iwakaftor; IVA/TEZ+IVA - tezakafktor/iwakaftor+iwakaftor; BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); \* dane odczytane z wykresu;

Terapia skojarzona IVA/TEZ/ELX+IVA stosowana w populacji pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6-11 lat homozygotycznych pod względem mutacji genu CFTR (F/F) we wszystkich ocenianych punktach końcowych wykazała wyższe korzyści w porównaniu do komparatora (IVA/TEZ+IVA) po 8 tygodniach leczenia. Co więcej, wyniki otrzymane po 24 tygodniach terapii wskazują na utrzymywanie się korzystnego efektu.

#### 4.1.2.2 Populacja heterozygotyczna z mutacją F508del i mająca mutację funkcji minimalnej (F/MF)

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano dwa badania: jednoramienne AURORA 6-11 dla IVA/TEZ/ELX+IVA oraz randomizowane badanie GALILEO 6-11, w którym porównano IVA/TEZ/ELX+IVA z placebo (SoC). W obu badaniach pacjentów leczono przez 24 tygodnie. Poniżej zestawiono wyniki badań oraz porównania bezpośredniego IVA/TEZ/ELX+IVA z placebo (SoC).

##### 4.1.2.2.1 Zmiana wskaźnika klirensu płucnego

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA w porównaniu z placebo powodowała statystycznie istotną poprawę zmiany wskaźnika klirensu płucnego o -2,26 jednostek. W badaniu AURORA 6-11 leczenie IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tygodnie doprowadziło do poprawy wskaźnika klirensu płucnego o -1,72 jednostki. Bezwzględne zmiany wskaźnika w obu badaniach osiągnęły progi istotności statystycznej.

**Tab. 24. Zmiana wskaźnika klirensu płucnego, populacja F/MF, wiek 6-11 lat.**

| Badanie  | N  | Średnia (95% CI)     | N  | Średnia (95% CI)    | Różnica              | Wartość p  |
|--|----|----------------------|----|---------------------|----------------------|------------|
| Porównanie bezpośrednie - IVA/TEZ/ELX+IVA+SoC vs PBO+SoC |    |                      |    |                     |                      |            |
| GALILEO 6-11   | 60 | -2,29 (-2,60; -1,97) | 61 | -0,02 (-0,34; 0,29) | -2,26 (-2,71; -1,81) | p < 0,0001 |
| Badanie jednoramienne - IVA/TEZ/ELX+IVA                  |    |                      |    |                     |                      |            |
| AURORA 6-11 F/MF   | 37 | -1,72 (-2,11; -1,33) | -  | -                   | -                    | p < 0,001  |

IVA/TEZ/ELX+IVA - iwakaftor/tezakafktor/eleksakafktor+iwakaftor; SoC - standardowe leczenie (ang. *standard of care*); PBO - placebo; LCl<sub>2.5</sub> - wskaźnik klirensu płucnego (ang. *lung clearance index*).

##### 4.1.2.2.2 Zmiana stężenia chlorku w pocie

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA w porównaniu z placebo skutkowała statystycznie istotną poprawą wartości stężenia jonów chlorkowych w pocie o -51,2 mmol/l. W badaniu AURORA 6-11 leczenie IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tygodnie doprowadziło do znaczącej poprawy w zakresie stężenia chlorku w pocie dla wnioskowanej technologii (-55,1 mmol/l) w stosunku do wartości wyjściowej. Poprawa osiągnęła próg istotności statystycznej. Wyniki przedstawiono w Tab. 25.



**Tab. 25. Zmiana stężenia chlorku w pocie, populacja F/MF, wiek 6-11 lat.**

| Badanie   | N  | Średnia (95% CI)               | N  | Średnia (95% CI)           | Różnica                        | Wartość p  |
|---|----|--------------------------------|----|----------------------------|--------------------------------|------------|
| <b>Porównanie bezpośrednie - IVA/TEZ/ELX+IVA+SoC vs PBO+SoC</b> |    |                                |    |                            |                                |            |
| GALILEO 6-11  | 60 | -52,1 (-55,0; -49,2)<br>mmol/l | 61 | -0,9 (-3,8; 2,0)<br>mmol/l | -51,2 (-55,3; -47,1)<br>mmol/l | p < 0,0001 |
| <b>Badanie jednoramienne - IVA/TEZ/ELX+IVA</b>                  |    |                                |    |                            |                                |            |
| AURORA 6-11 F/MF  | 37 | -55,1 (-59,0; -51,2)<br>mmol/l | -  | -                          | -                              | p < 0,001  |

IVA/TEZ/ELX+IVA - iwakafator/tezakafator/eleksakafator+iwakafator; SoC - standardowe leczenie (ang. *standard of care*); PBO - placebo; SwCl - chlorek potu (ang. *sweat chloride*).

#### 4.1.2.2.3 Zmiana ppFEV<sub>1</sub>

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA+IVA w porównaniu z placebo powodowała statystycznie istotną poprawę ppFEV<sub>1</sub> o 11,0 punktów procentowych. W badaniu AURORA 6-11 leczenie IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tygodnie doprowadziło do poprawy ppFEV<sub>1</sub> o 9,1 punktów procentowych i wynik ten osiągnął próg istotności statystycznej.

**Tab. 26. Zmiana ppFEV<sub>1</sub>, populacja F/MF, wiek 6-11 lat.**

| Badanie   | N  | Średnia (95% CI) | N  | Średnia (95% CI) | Różnica          | Wartość p  |
|---|----|------------------|----|------------------|------------------|------------|
| <b>Porównanie bezpośrednie - IVA/TEZ/ELX+IVA+SoC vs PBO+SoC</b> |    |                  |    |                  |                  |            |
| GALILEO 6-11  | 60 | 9,5 (6,6; 12,4)  | 61 | -1,5 (-4,4; 1,4) | 11,0 (6,9; 15,1) | p < 0,0001 |
| <b>Badanie jednoramienne - IVA/TEZ/ELX+IVA</b>                  |    |                  |    |                  |                  |            |
| AURORA 6-11 F/MF  | 37 | 9,1 (6,3; 11,9)  | -  | -                | -                | p < 0,001  |

IVA/TEZ/ELX+IVA - iwakafator/tezakafator/eleksakafator; SoC - standardowe leczenie (ang. *standard of care*); PBO - placebo; ppFEV<sub>1</sub> - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa. Odsetek wartości należnej dla płci, wieku i wzrostu (ang. *Percent Predicted Forced Expiratory Volume In One Second*).

Przedstawione wyżej wyniki dotyczące zastosowania terapii IVA/TEZ/ELX+IVA w populacji pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6-11 lat z mutacją F/MF wskazują na istotne statystycznie korzyści z leczenia w porównaniu do komparatora w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych.

#### 4.1.2.3 Pozostałe populacje: F/RF, F/G oraz F/inna (nieskasyfikowana jako F, MF, RF, G)

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego badania dla ocenianej interwencji, w którym przedstawiono by wyniki dla populacji w wieku 6-11 lat z mutacjami F/RF, F/G oraz F/inna. Analogicznie jak w rozdziale 4.1.1.4, z uwagi na mechanizm działania ocenianej terapii należy przyjąć, że korzyści z leczenia w wymienionych populacjach będą podobne do efektów osiąganych przez starsze grupy pacjentów (≥12 lat). Zatem, podobnie jak Europejska Agencja Leków (EMA) w procesie rejestracji terapii Kaftrio+Kalydeco w rozpatrywanej grupie pacjentów, w niniejszej analizie przyjmujemy wyniki badań dla grupy 12+ jako adekwatne dla populacji w wieku 6-11 lat..

### 4.1.3 Populacja w wieku $\geq 12$ lat

#### 4.1.3.1 Populacja heterozygotyczna z mutacją F508del i mająca mutację rezydualną na drugim allelu (F/RF)

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedno badanie Barry 2021 dla populacji w wieku  $\geq 12$  lat, w którym porównano wyniki dla IVA/TEZ/ELX+IVA oraz IVA/TEZ+IVA. Okres leczenia trwał 8 tygodni.

##### 4.1.3.1.1 Zmiana stężenia chlorku w pocie

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA powodowała statystycznie istotnie wyższą poprawę stężenia chlorku w pocie o -24,8 mmol/l w porównaniu do IVA/TEZ+IVA.

Tab. 27. Zmiana stężenia chlorku w pocie, populacja F/RF, wiek  $\geq 12$  lat.

| Badanie  | IVA/TEZ/ELX+IVA |                                | IVA/TEZ+IVA |                           | Różnica                        | Wartość p |
|--|-----------------|--------------------------------|-------------|---------------------------|--------------------------------|-----------|
|  | N               | Średnia (95% CI)               | N           | Średnia (95% CI)          |                                |           |
| Porównanie bezpośrednie - IVA/TEZ/ELX+IVA vs IVA/TEZ+IVA |                 |                                |             |                           |                                |           |
| Barry 2021   | 82              | -23,1 (-25,6; -20,6)<br>mmol/l | 81          | 1,7 (-0,9; 4,3)<br>mmol/l | -24,8 (-28,4; -21,2)<br>mmol/l | p < 0,001 |

SwCl - chlorek potu (ang. *sweat chloride*); IVA/TEZ/ELX+IVA - iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor+iwakaftor; IVA/TEZ+IVA - tezakaftor/iwakaftor+iwakaftor.

##### 4.1.3.1.2 Zmiana ppFEV<sub>1</sub>

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA powodowała statystycznie istotnie wyższą poprawę ppFEV<sub>1</sub> o 2,0 punkty procentowe w porównaniu do IVA/TEZ+IVA.

Tab. 28. Zmiana ppFEV<sub>1</sub>, populacja F/RF, wiek  $\geq 12$  lat.

| Badanie  | IVA/TEZ/ELX+IVA |                  | IVA/TEZ+IVA |                  | Różnica        | Wartość p |
|--|-----------------|------------------|-------------|------------------|----------------|-----------|
|  | N               | Średnia (95% CI) | N           | Średnia (95% CI) |                |           |
| Porównanie bezpośrednie - IVA/TEZ/ELX+IVA vs IVA/TEZ+IVA |                 |                  |             |                  |                |           |
| Barry 2021   | 82              | 2,5 (1,4; 3,5)   | 81          | 0,5 (-0,5; 1,5)  | 2,0 (0,5; 3,4) | p < 0,001 |

IVA/TEZ/ELX+IVA - iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor+iwakaftor; IVA/TEZ+IVA - tezakaftor/iwakaftor+iwakaftor; ppFEV<sub>1</sub> - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa. Odsetek wartości należnej dla płci, wieku i wzrostu (ang. *Percent Predicted Forced Expiratory Volume In One Second*).

Na podstawie badania Barry 2021 wykazano istotną statystycznie korzyść z leczenia pacjentów z mukowiscydozą w wieku  $\geq 12$  lat za pomocą ocenianej interwencji IVA/TEZ/ELX+IVA w porównaniu do terapii alternatywnej IVA/TEZ+IVA względem obydwu rozważanych punktów końcowych.

#### 4.1.3.2 Populacja heterozygotyczna z mutacją F508del i mająca mutację bramkującą na drugim allelu (F/G)

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedno badanie Barry 2021 dla populacji w wieku  $\geq 12$  lat, w którym porównano wyniki dla IVA/TEZ/ELX+IVA oraz IVA/TEZ+IVA. Okres leczenia trwał 8 tygodni.



#### 4.1.3.2.1 Zmiana stężenia chlorku w pocie

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA powodowała statystycznie istotnie wyższą poprawę stężenia chlorku w pocie o -20,0 mmol/l w porównaniu do IVA/TEZ+IVA.

**Tab. 29. Zmiana stężenia chlorku w pocie, populacja F/G, wiek ≥12 lat.**

| Badanie  | IVA/TEZ/ELX+IVA |                                | IVA |                            | Różnica                        | Wartość p |
|--|-----------------|--------------------------------|-----|----------------------------|--------------------------------|-----------|
|  | N               | Średnia (95% CI)               | N   | Średnia (95% CI)           |                                |           |
| Porównanie bezpośrednie - IVA/TEZ/ELX+IVA vs IVA |                 |                                |     |                            |                                |           |
| Barry 2021                                       | 50              | -21,8 (-25,7; -17,8)<br>mmol/l | 45  | -1,8 (-5,7; 2,2)<br>mmol/l | -20,0 (-25,4; -14,6)<br>mmol/l | p < 0,001 |

SwCl - chlorek potu (ang. *sweat chloride*); IVA/TEZ/ELX+IVA - iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor+iwakaftor; IVA -iwakaftor.

#### 4.1.3.2.2 Zmiana ppFEV<sub>1</sub>

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA powodowała statystycznie istotnie wyższą poprawę ppFEV<sub>1</sub> o 5,8 punkty procentowe w porównaniu do IVA/TEZ+IVA.

**Tab. 30. Zmiana ppFEV<sub>1</sub>, populacja F/G, wiek ≥12 lat.**

| Badanie  | IVA/TEZ/ELX+IVA |                  | IVA |                  | Różnica        | Wartość p |
|--|-----------------|------------------|-----|------------------|----------------|-----------|
|  | N               | Średnia (95% CI) | N   | Średnia (95% CI) |                |           |
| Porównanie bezpośrednie - IVA/TEZ/ELX+IVA vs IVA |                 |                  |     |                  |                |           |
| Barry 2021                                       | 50              | 5,8 (4,2; 7,4)   | 45  | 0,1 (-1,6; 1,7)  | 5,8 (3,5; 8,0) | p < 0,001 |

IVA/TEZ/ELX+IVA - iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor+iwakaftor; IVA -iwakaftor; ppFEV<sub>1</sub> - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa. Odsetek wartości należnej dla płci, wieku i wzrostu (ang. *Percent Predicted Forced Expiratory Volume In One Second*).

Wyniki przeprowadzonego badania Barry 2021 w populacji F/G wskazały na analogiczną korzyść kliniczną z leczenia IVA/TEZ/ELX+IVA w populacji heterozygotycznej z mutacją bramkującą na drugim allelu, jak w populacji z funkcją rezydualną na drugim allelu w stosunku do obydwu ocenianych punktów końcowych. Wynik ten jest przesłanką do twierdzenia, że skuteczność kliniczna terapii skojarzonej iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor + iwakaftor jest niezależny od rodzaju mutacji genu CFTR na drugim allelu.

#### 4.1.3.3 Populacja heterozygotyczna z mutacją F508del i mutacją genu CFTR nieskasyfikowaną jako F, MF, RF, G

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego badania dla ocenianej interwencji w populacji heterozygotycznej z mutacją F508del i mutacją genu CFTR nieskasyfikowaną jako F, MF, RF, G. Niemniej jednak, jak wskazano w podsumowaniu podrozdziału powyżej (0) na podstawie badania Barry 2021 rodzaj mutacji na drugim allelu u pacjentów z jedną mutacją F508del genu CFTR nie wpływa w sposób istotny na odnoszone korzyści z terapii. Można zatem domniemywać, że również w populacjach heterozygotycznych z mutacjami dotychczas nieskasyfikowanymi efekt kliniczny terapii będzie porównywalny.



## 4.2 Jakość życia

### 4.2.1 Populacja w wieku 2-5 lat (F/F, F/MF, F/RF, F/G oraz F/inna)

Pomiar jakości życia odbywa się na podstawie subiektywnych ocen pomiaru satysfakcji z osiągniętego poziomu zaspokojenia potrzeb, a w kontekście zdrowia na podstawie subiektywnej oceny stanu zdrowia przez pacjenta. W odniesieniu do populacji w wieku od 2 do 5 lat trudno oczekiwać badań, które przedstawiałyby wyniki w zakresie jakości życia pacjentów.

W celu oceny wpływu terapii skojarzonej iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor + iwakaftor na jakość życia pacjentów z mukowiscydozą można odnosić się wyłącznie do wyników badań przeprowadzonych w starszych grupach pacjentów (6-11 oraz  $\geq 12$  lat). Jednak również w tym przypadku należy brać pod uwagę, iż subiektywna ocena jakości życia dokonywana przez pacjentów obciążonych chorobą od urodzenia jak w przypadku mukowiscydozy, może być wyjściowo zawyżona z uwagi na brak możliwości odniesienia się chorego do stanu bez obciążenia chorobą. Taki efekt obserwowany jest często w kontekście chorób wrodzonych. [Cohen 2010]

#### 4.2.1.1 Populacja heterozygotyczna z mutacją F508del i mająca mutację rezydualną na drugim allelu (F/RF)

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano badań, w których raportowano by wyniki dla jakości życia w populacji pacjentów F/RF w wieku 2-5 lat. W ocenie jakości życia się wynikami dotyczącymi leczenia terapią IVA/TEZ/ELX+IVA (Barry 2021) w porównaniu z SoC (EVOLVE) w starszej populacji  $\geq 12$  lat. Wykonano porównanie pośrednie.

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA w porównaniu do SoC prowadzi do istotnej statystycznie poprawy objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R, MD = 20,1 pkt (95% CI: 14,8; 25,4),  $p < 0,0001$ . Widoczna poprawa jest również istotna klinicznie, a jej wielkość 5-krotnie przekracza próg MCID wynoszący 4.

**Tab. 31. Zmiana w punktacji domeny oddechowej CFQ-R, populacja F/F, wiek 2-5 lat.**

| Badanie  | N   | Interwencja<br>Średnia (95% CI) | N   | Komparator<br>Średnia (95% CI) | Różnica             | Wartość p                |
|--|-----|---------------------------------|-----|--------------------------------|---------------------|--------------------------|
| Porównanie bezpośrednie - IVA/TEZ/ELX+IVA vs TEZ/IVA |     |                                 |     |                                |                     |                          |
| Barry 2021   | 82  | 10,4 (7,2; 13,7)                | 81  | 1,9 (-1,4; 5,1); NS            | 8,8 (4,3; 13,4)     | $p = 0,0002^{\text{®}}$  |
| Porównanie bezpośrednie - SoC vs TEZ/IVA             |     |                                 |     |                                |                     |                          |
| EVOLVE   | 161 | -                               | 161 | -                              | -11,2 (-14,0; -8,4) | $p < 0,0001^{\text{†®}}$ |
| Porównanie pośrednie IVA/TEZ/ELX+IVA vs SoC          |     |                                 |     |                                | 20,1 (14,8; 25,4)   | $p < 0,0001^{\text{®}}$  |

IVA/TEZ/ELX+IVA - iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor+iwakaftor; SoC - standardowe leczenie (ang. *standard of care*); <sup>†</sup> w badaniu oceniano porównanie TEZ/IVA vs SoC MD = 11,2 (95% CI: 8,4; 14,0), na potrzeby niniejszego porównania przedstawiono wynik dla SoC vs TEZ/IVA; <sup>®</sup> dla danego punktu końcowego MCID = 4 pkt.; próg MCID został przekroczony; CFQ-R - Kwestionariusz dotyczący mukowiscydozy - poprawiony (ang. *The Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*).

## 4.2.2 Populacja w wieku 6-11 lat

### 4.2.2.1 Populacja homozygotyczna z mutacją F508del genu CFTR (F/F)

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedno badanie jednoramienne dla ocenianej interwencji (AURORA 6-11) oraz jedno badanie dla komparatora - VX16-661-115, w którym zidentyfikowano dane dla IVA/TEZ+IVA. W badaniu AURORA 6-11 pacjentów leczono przez 24 tygodnie, natomiast w badaniu VX16-661-115 okres ten trwał 8 tygodni. Z powodu braku możliwości porównania pośredniego poniżej zestawiono jedynie wyniki poszczególnych badań.

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tygodnie przyniosła korzyść w postaci poprawy w domenie oddechowej kwestionariusza CFQ-R na poziomie 7 punktów. W badaniu VX16-661-115 poprawa w domenie oddechowej kwestionariusza CFQ-R osiągnęła niższy poziom i wyniosła 2 punkty. Minimalna klinicznie istotna zmiana dla domeny oddechowej wynosi 4 punkty, zatem wynik w grupie pacjentów otrzymujących IVA/TEZ/ELX+IVA jest istotny klinicznie.

**Tab. 32. Zmiana w punktacji domeny oddechowej CFQ-R, populacja F/F, wiek 6-11 lat.**

| Badanie   | N  | Średnia zmiana (95% CI) | p         |
|---|----|-------------------------|-----------|
| IVA/TEZ/ELX+IVA (AURORA 6-11 F/F)                   | 28 | 7,0 (3,9; 10,1)         | p < 0,001 |
| IVA/TEZ/ELX+IVA (AURORA 6-11 F/F) - wynik po 8 tyg. | 28 | 6,90 (10,37; 16,64)*    |           |
| IVA/TEZ+IVA (VX16-661-115)                          | 42 | 2,0 (-1,63; 5,63)       | -         |

IVA/TEZ/ELX+IVA - iwakafaktor/tezakafaktor/eleksakafaktor+iwakafaktor; IVA/TEZ+IVA - tezakafaktor/iwakafaktor+iwakafaktor; CFQ-R - Kwestionariusz dotyczący mukowiscydozy - poprawiony (ang. *The Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*); \*dane odczytane z wykresu;

### 4.2.2.2 Populacja heterozygotyczna z mutacją F508del i mająca mutację funkcji minimalnej (F/MF)

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano dwa badania: jednoramienne AURORA 6-11 dla IVA/TEZ/ELX+IVA oraz randomizowane badanie GALILEO 6-11, w którym porównano IVA/TEZ/ELX+IVA z placebo (SoC). W obu badaniach pacjentów leczono przez 24 tygodnie.

W badaniu GALILEO odnotowano statystycznie istotną różnicę na korzyść IVA/TEZ/ELX+IVA vs SoC dla bezwzględnej zmiany wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe po 24 tyg.: MD = 5,5 (95% CI: 1,0; 10,0), p = 0,0174. W badaniu AURORA 6-11 leczenie IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tygodnie przyniosło korzyść w postaci poprawy wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R o 6,9 punktów. Minimalna klinicznie istotna zmiana dla domeny oddechowej wynosi 4 punkty, zatem wyniki w grupie otrzymujących IVA/TEZ/ELX+IVA są istotne klinicznie.



**Tab. 33. Zmiana w punktacji domeny oddechowej CFQ-R, populacja F/MF, wiek 6-11 lat.**

| Badanie   | N  | Średnia (95% CI)       | N  | Średnia (95% CI)        | Różnica                 | Wartość p  |
|---|----|------------------------|----|-------------------------|-------------------------|------------|
| <b>Porównanie bezpośrednie - IVA/TEZ/ELX+IVA vs SoC</b> |    |                        |    |                         |                         |            |
| GALILEO 6-11  | 60 | 5,9 (95% CI: 2,8; 9,1) | 61 | 0,5 (95% CI: -2,7; 3,6) | 5,5 (95% CI: 1,0; 10,0) | p = 0,0174 |
| <b>Badanie jednoramienne - IVA/TEZ/ELX+IVA</b>          |    |                        |    |                         |                         |            |
| AURORA 6-11 F/MF  | 37 | 6,9 (3,2 to 10,6)      | -  | -                       | -                       | p < 0,001  |

IVA/TEZ/ELX+IVA - iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor+iwakaftor; SoC - standardowe leczenie (ang. *standard of care*); CFQ-R - Kwestionariusz dotyczący mukowiscydozy - poprawiony (ang. *The Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*).

Pozostałe populacje: F/RF, F/G oraz F/W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano badań, w których raportowano by wyniki dla jakości życia w populacji pacjentów F/RF, F/G oraz F/inna w wieku 6-11 lat. W ocenie jakości życia należy odwołać się do wyników dla populacji pacjentów F/RF oraz F/G w wieku  $\geq 12$  lat (patrz rozdział: 4.2.3.1, 4.2.3.2). Bazując na braku istotnych różnic w skuteczności klinicznej ocenianej terapii w kontekście mutacji genu CFTR na drugim allelu można przyjąć, że również w odniesieniu do jakości życia pacjentów nie należy spodziewać się znaczących różnic pomiędzy chorymi z poszczególnymi rodzajami mutacji (F/inna).

### 4.2.3 Populacja w wieku $\geq 12$ lat

#### 4.2.3.1 Populacja heterozygotyczna z mutacją F508del i mająca mutację rezydualną na drugim allelu (F/RF)

Na podstawie badania Barry 2021 odnotowano statystycznie istotną różnicę na korzyść IVA/TEZ/ELX+IVA vs IVA/TEZ+IVA dla bezwzględnej zmiany wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe: MD = 8,5 (95% CI: 4,0; 13,1),  $p < 0,001$ . Minimalna klinicznie istotna zmiana dla domeny oddechowej wynosi 4 punkty, zatem wynik w grupie otrzymujących IVA/TEZ/ELX+IVA jest istotny klinicznie.

**Tab. 34. Zmiana w punktacji domeny oddechowej CFQ-R, populacja F/RF, wiek  $\geq 12$  lat.**

| Badanie   | N  | Średnia (95% CI) | N  | Średnia (95% CI) | Różnica         | Wartość p  |
|---|----|------------------|----|------------------|-----------------|------------|
| <b>Porównanie bezpośrednie - IVA/TEZ/ELX+IVA vs IVA/TEZ+IVA</b> |    |                  |    |                  |                 |            |
| Barry 2021  | 82 | 10,4 (7,2; 13,7) | 81 | 1,9 (-1,4; 5,1)  | 8,5 (4,0; 13,1) | p < 0,0001 |

IVA/TEZ/ELX+IVA - iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor+iwakaftor; IVA/TEZ+IVA - tezakaftor/iwakaftor+iwakaftor; SoC - standardowe leczenie (ang. *standard of care*); \* minimalna klinicznie istotna różnica dla wyniku domeny oddechowej CFQ-R wynosi 4 punkty; CFQ-R - Kwestionariusz dotyczący mukowiscydozy - poprawiony (ang. *The Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*).

#### 4.2.3.2 Populacja heterozygotyczna z mutacją F508del i mająca mutację bramkującą na drugim allelu (F/G)

Bazując na wynikach badania Barry 2021 odnotowano statystycznie istotną różnicę na korzyść IVA/TEZ/ELX+IVA vs IVA dla bezwzględnej zmiany wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe: MD = 8,9 (95% CI: 3,8; 14,0),  $p < 0,001$ .



Minimalna klinicznie istotna zmiana dla domeny oddechowej wynosi 4 punkty, zatem wynik w grupie otrzymujących IVA/TEZ/ELX+IVA jest istotny klinicznie.

**Tab. 35. zmiana w punktacji domeny oddechowej CFQ-R, populacja F/G, wiek  $\geq 12$  lat.**

| Badanie  | N  | Średnia (95% CI) | N  | Średnia (95% CI) | Różnica         | Wartość p  |
|--|----|------------------|----|------------------|-----------------|------------|
| Porównanie bezpośrednie - IVA/TEZ/ELX+IVA vs IVA+SoC |    |                  |    |                  |                 |            |
| Barry 2021   | 50 | 10,2 (6,6; 13,8) | 45 | 1,3 (-2,5; 5,2)  | 8,9 (3,8; 14,0) | p < 0,0001 |

IVA/TEZ/ELX+IVA - iwakaftor/tezakafktor/eleksakaftor+iwakaftor; IVA - iwakaftor; SoC - standardowe leczenie (ang. *standard of care*); \* minimalna klinicznie istotna różnica dla wyniku domeny oddechowej CFQ-R wynosi 4 punkty; ; CFQ-R - Kwestionariusz dotyczący mukowiscydozy - poprawiony (ang. *The Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*).

### 4.2.3.3 Populacja heterozygotyczna z mutacją F508del i mutacją genu CFTR nieskasyfikowaną jako F, MF, RF, G

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano badań, w których raportowano by wyniki dla jakości życia w populacji heterozygotycznej z mutacją F508del i mutacją genu CFTR nieskasyfikowaną jako F, MF, RF, G. Analogicznie jak wcześniej wskazano, można jednak założyć, że korzyść kliniczna w postaci poprawy jakości życia u pacjentów leczonych terapią skojarzoną IVA/TEZ/ELX+IVA w tej grupie chorych będzie niegorsza niż w populacjach objętych badaniem Barry 2021.

## 4.3 Profil bezpieczeństwa

### 4.3.1 Populacja w wieku 2-5 lat

#### 4.3.1.1 Populacja homozygotyczna z mutacją F508del genu CFTR (F/F) oraz populacja heterozygotyczna z mutacją F508del i mająca mutację funkcji minimalnej (F/MF)

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o badanie AURORA 2-5 oraz McNamara 2019. Wyniki dla komparatora (LUM/IVA) w badaniu McNamara dotyczą jedynie populacji homozygotycznej z mutacją F508del genu CFTR (F/F). Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa leczenia terapią IVA/TEZ/ELX+IVA w porównaniu z LUM/IVA.

Do pierwszej i drugiej części badania AURORA 2-5 włączono odpowiednio 18 oraz 75 dzieci. U 15 dzieci z części A badania wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, podczas gdy w drugiej części badania u 74 dzieci (98,7%). Okres leczenia trwał 24 tygodnie. Wszystkie te zdarzenia miały stopień nasilenia łagodny (62,7%) lub umiarkowany (36,0%) i ogólnie zgodne były z powszechnymi objawami mukowiscydozy lub infekcjami wieku dziecięcego. U dzieci uczestniczących w badaniu odnotowano niski odsetek poważnych zdarzeń niepożądanych, przerw w leczeniu i przerywania leczenia. Zwiększone poziomy aminotransferaz spowodowały przerwanie podawania badanego leku u jednego uczestnika, ale nie wymagało przerywania leczenia u żadnego z uczestników. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w grupie interwencji należały: kaszel, gorączka i katar, które wystąpiły odpowiednio u 46 (61,3%), 26 (34,7%) i 25 (33,3%) dzieci.

Częstość występowania poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych dla ocenianych interwencji przedstawiono w formie tabelarycznej w Tab. 36, Tab. 37.

**Tab. 36. Zdarzenia niepożądane ogółem, populacja F/F i F/MF, wiek 2-5 lat.**

| Rodzaj zdarzenia   | IVA/TEZ/ELX+IVA N=18 [n(%)] | IVA/TEZ/ELX+IVA N=75 [n(%)] | LUM/IVA N=60 [n(%)] |
|--|-----------------------------|-----------------------------|---------------------|
| Zdarzenia niepożądane ogółem   | 15 (83,3)                   | 74 (98,7)                   | 59 (98)             |
| Zdarzenia niepożądane wg stopnia nasilenia                             |                             |                             |                     |
| Łagodny  | 12 (66,7)                   | 47 (62,7)                   | b.d.                |
| Umiarkowany  | 3 (16,7)                    | 27 (36,0)                   | b.d.                |
| Ciężki   | 0                           | 0                           | b.d.                |
| Zagrażający życiu  | 0                           | 0                           | b.d.                |
| Zdarzenia niepożądane nie związane z leczeniem                         | 5 (27,8)                    | 15 (20,0)                   | b.d.                |
| Zdarzenia niepożądane o niskim prawdopodobieństwie związku z leczeniem | 5 (27,8)                    | 27 (36,0)                   | b.d.                |
| Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem              | 4 (22,2)                    | 32 (42,7)                   | b.d.                |
| Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem                             | 1 (5,6)                     | 0                           | b.d.                |
| Poważne zdarzenia niepożądane  | 0                           | 2 (2,7)                     | 4 (7)               |
| Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem                     | 0                           | 1 (1,3)                     | b.d.                |
| Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia               | 0                           | 1 (1,3)*                    | b.d.                |
| Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia                | 1(5,6)*                     | 5 (6,7)                     | b.d.                |

IVA/TEZ/ELX - iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor; b.d. -

\*Jedno dziecko przerwało leczenie w 3. dniu na 1 dzień z powodu zdarzeń niepożądanych w postaci hiperamylazemii i hipertipazemii o łagodnym nasileniu, których nie uznano za związane z badanym lekiem i które ustąpiły.

**Tab. 37. Poszczególne zdarzenia niepożądane, populacja F/F i F/MF, wiek 2-5 lat.**

| Rodzaj zdarzenia                                      | IVA/TEZ/ELX+IVA N=75 [n(%)] | LUM/IVA N=60 [n(%)] |
|---|-----------------------------|---------------------|
| Kaszel  | 46 (61,3)                   | 38 (63)             |
| Gorączka  | 26 (34,7)                   | 17 (28)             |
| Katar   | 25 (33,3)                   | 15 (25)             |
| Wymioty   | 21 (28,0)                   | 17 (28)             |
| COVID-19  | 14 (18,7)                   | b.d.                |
| Niedrożność nosa                                      | 13 (17,3)                   | 10 (17)             |
| Wysypka   | 12 (16,0)                   | b.d.                |
| Infekcja górnych dróg oddechowych                     | 11 (14,7)                   | 10 (17)             |
| Zmniejszony apetyt                                    | 9 (12,0)                    | b.d.                |
| Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej    | 8 (10,7)                    | 8 (13)              |
| Infekcyjne zaostrzenie objawów płucnych mukowiscydozy | 8 (10,7)                    | 2 (3)               |

IVA/TEZ/ELX - iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor.

\* U jednego dziecka wystąpiło zdarzenie niepożądane związane z nieprawidłowym zachowaniem, które ustąpiło po odstawieniu IVA/TEZ/ELX+IVA.



**Tab. 38. Poziom enzymów w teście czynności wątroby, populacja F/F i F/MF, wiek 2-5 lat.**

| Parametr   | IVA/TEZ/ELX+IVA N=75 [n(%)] | LUM/IVA N=60 [n(%)] |
|--|-----------------------------|---------------------|
| <b>AST lub ALT [n(%)]</b>  |                             |                     |
| >3× GGN  | 6 (8,0)                     | 2 (3,3)             |
| >5× GGN  | 2 (2,7)                     | 2 (3,3)             |
| >8× GGN  | 1 (1,3)                     | 5 (8,3)             |
| <b>AST lub AST i bilirubina całkowita</b>  |                             |                     |
| ALT lub AST >3× GGN i bilirubina całkowita >2× GGN   | 0                           | b.d.                |
| Zdarzenia niepożądane związane z podwyższeniem aktywności ALAT i/lub AspAT   | 8 (10,7)                    | b.d.                |
| Czas do wystąpienia, średnia (SD), dni   | 50,0 (52,0)                 | b.d.                |
| Czas trwania, średnia (SD), dni  | 24,8 (24,8)                 | b.d.                |
| <b>Bilirubina ogółem</b>   |                             |                     |
| >1,5× to ≤2× GGN   | 1 (1,3)                     | b.d.                |
| >2× GGN  | 0                           | b.d.                |
| <b>Bilirubina bezpośrednia</b>   |                             |                     |
| >GGN to ≤1,5× GGN  | 2 (2,7)                     | b.d.                |
| >1,5× GGN  | 0                           | b.d.                |
| <b>Bilirubina pośrednia</b>  |                             |                     |
| >GGN to ≤1,5× GGN  | 8 (11,1)                    | b.d.                |
| >1,5× to ≤2× GGN   | 0                           | b.d.                |
| >2× to ≤3× GGN   | 1 (1,4)                     | b.d.                |
| >3× GGN  | 0                           | b.d.                |
| AST - aminotransferaza asparaginianowa; ALT - aminotransferaza alaninowa; IVA/TEZ/ELX - iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor; GGN - górna granica normy; SD - odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> ). |                             |                     |

Badania laboratoryjne wykazały podwyższone poziomy aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparaginianowej większe niż trzykrotność, pięciokrotność i ośmiokrotność górnej granicy normy odpowiednio u 6 (8,0%), 2 (2,7%) i 1 dziecka (1,3%) przyjmujących potrójną terapię. U żadnego pacjenta poziom aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparaginianowej nie przekraczał trzykrotności górnej granicy normy przy jednoczesnym poziomie bilirubiny całkowitej większym niż dwukrotność górnej granicy normy. Wśród 9 dzieci ze zwiększonym poziomem aminotransferaz w badaniach laboratoryjnych, u 8 (10,7%) wystąpiły zdarzenia niepożądane związane ze zwiększonym poziomem aminotransferaz, z których żadne nie było poważne ani nie doprowadziło do przerwania leczenia.

#### **4.3.1.2 Pozostałe populacje: F/RF, F/G oraz F/inna (nieskasyfikowana jako F, MF, RF, G)**

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego badania dla ocenianej interwencji oraz komparatora, w którym przedstawiono by wyniki dla populacji w wieku 2-5 lat heterozygotycznej pod względem mutacji F508del i mającej mutację rezydualną, mutację bramkującą lub inną wcześniej nieskasyfikowaną na drugim allelu. Można jednak odwołać się do oceny profilu bezpieczeństwa dla populacji pacjentów F/RF oraz F/G w wieku ≥12 lat opartej na badaniu Barry 2021 (4.3.3.1) biorąc pod uwagę mechanizm działania



oceniającej terapii oraz korzyści kliniczne uzyskiwane przez pacjentów niezależnie od rodzaju mutacji genu CFTR na drugim allelu.

### 4.3.2 Populacja w wieku 6-11 lat

#### 4.3.2.1 Populacja homozygotyczna z mutacją F508del genu CFTR (F/F) i heterozygotyczna z mutacją F508del i mająca mutację funkcji minimalnej (F/MF)

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o badanie AURORA 6-11 (jednoramienne) oraz VX16-661-115. Wyniki badania AURORA 6-11 dotyczą populacji F homozygotycznej z mutacją F508del genu CFTR (F/F) oraz heterozygotycznej z mutacją F508del i mającą mutację funkcji minimalnej (F/MF). Z kolei w badaniu VX16-661-115 wyniki dotyczą w większości (42 pacjentów tj. 78%) populacji F homozygotycznej z mutacją F508del genu CFTR (F/F) oraz heterozygotycznej z mutacją F508del i mającą mutację rezydualną (F/RF) 22% pacjentów. Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa leczenia terapią IVA/TEZ/ELX+IVA (populacja F/F i F/MF) w porównaniu z IVA/TEZ+IVA (populacja F/F i F/RF). Badanie AURORA 6-11 trwało 24 tygodnie, a VX16-661-115 8 tygodni.

Zdarzenia niepożądane w grupie IVA/TEZ/ELX+IVA+SoC odnotowano u większości pacjentów (98,5%), natomiast w grupie otrzymującej leczenie IVA/TEZ+IVA odsetek ten wyniósł 75,9%. W obu grupach znaczna większość odnotowanych zdarzeń miała charakter od łagodnych do umiarkowanych. Leczenie za pomocą IVA/TEZ/ELX+IVA+SoC było ogólnie bezpieczne i dobrze tolerowane. Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane obejmowały kaszel i ból głowy. Nie wystąpiły żadne poważne zdarzenia niepożądane lub zdarzenia prowadzące do zgonu lub przerwania stosowania leczenia IVA/TEZ+IVA. W grupie IVA/TEZ/ELX+IVA+SoC jedno dziecko doświadczyło poważnych zdarzeń niepożądanych podczas badania. Podwyższone poziomy ALT i AST wystąpiły u siedmiorga dzieci (10,6%), wśród których tylko u jednego dziecka (1,5%) podwyższenie było większe niż pięciokrotność GGN, a u żadnego dziecka podwyższenie nie było większe niż ośmiokrotność GGN. U pacjentów otrzymujących leczenie IVA/TEZ+IVA trzech miało poziom ALT i/lub AST większe niż trzykrotność GGN i niższe niż pięciokrotność GGN. Nie odnotowano przerwania leczenia z powodu podwyższonego poziomu transaminaz. U żadnego dziecka leczonego terapią IVA/TEZ/ELX+IVA+SoC poziom kinazy kreatynowej nie przekraczał pięciokrotnie GGN, a u dwojga dzieci wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z kinazą kreatynową.

Częstość występowania poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych dla ocenianych interwencji przedstawiono poniżej w formie tabelarycznej w Tab. 39

**Tab. 39. Zdarzenia niepożądane, populacja F/F i F/MF, wiek 6-11 lat.**

| Rodzaj zdarzenia   | IVA/TEZ/ELX+IVA N=66 [n(%)] | IVA/TEZ+IVA N=54 [n(%)] |
|--|-----------------------------|-------------------------|
| Zdarzenia niepożądane ogółem   | 65 (98,5)                   | 41 (75,9)               |
| Zdarzenia niepożądane niezwiązane z leczeniem                          | 16 (24,2)                   | 21 (38,9)               |
| Zdarzenia niepożądane o niskim prawdopodobieństwie związku z leczeniem | 16 (24,2)                   | 10 (18,5)               |
| Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem              | 29 (43,9)                   | 10 (18,5)               |
| Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem                             | 4 (6,1)                     | 0 (0,0)                 |

| Rodzaj zdarzenia  | IVA/TEZ/ELX+IVA N=66 [n(%)] | IVA/TEZ+IVA N=54 [n(%)] |
|---|-----------------------------|-------------------------|
| <b>Zdarzenia niepożądane wg stopnia nasilenia</b>                 |                             |                         |
| Lagodny   | 36 (54,5)                   | 29 (53,7)               |
| Umiarkowany   | 28 (42,4)                   | 10 (18,5)               |
| Ciężki  | 1 (1,5)                     | 2 (3,7)                 |
| Poważne zdarzenia niepożądane                                     | 1 (1,5)                     | 0 (0,0)                 |
| Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu                         | 0 (0,0)                     | 0 (0,0)                 |
| Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia          | 1 (1,5)                     | 0 (0,0)                 |
| Zdarzenia niepożądane prowadzące do czasowego przerwania leczenia | 1 (1,5)                     | 0 (0,0)                 |
| <b>Poszczególne zdarzenia niepożądane</b>                         |                             |                         |
| Kaszel  | 28 (42,4)                   | 8 (14,8)                |
| Ból głowy   | 16 (24,2)                   | 8 (14,8)                |
| Gorączka  | 14 (21,2)                   | B.d.                    |
| Ból gardła  | 12 (18,2)                   | 5 (9,3)                 |
| Zakażenie górnych dróg oddechowych                                | 11 (16,7)                   | B.d.                    |
| Niedrożność nosa  | 10 (15,2)                   | 3 (5,6)                 |
| Wysypka   | 8 (12,1)                    | B.d.                    |
| Ból brzucha   | 8 (12,1)                    | 3 (5,6)                 |
| Katar   | 8 (12,1)                    | 3 (5,6)                 |
| Wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych                       | 8 (12,1)                    | B.d.                    |
| Wzrost aktywności ALT   | 7 (10,6)                    | B.d.                    |
| Biegunka  | 7 (10,6)                    | B.d.                    |
| Grypa   | 7 (10,6)                    | B.d.                    |
| Wymioty   | 7 (10,6)                    | 4 (7,4)                 |

ALT - aminotransferaza alaninowa; IVA/TEZ/ELX - iwakafator/tezakafator/eleksakafator ; SoC - leczenie standardowe (ang. *standard of care*).



**Tab. 40. Poziom enzymów w teście wątroby, populacja F/F i F/MF, wiek 6-11 lat.**

| Parametr  | IVA/TEZ/ELX+IVA N=66 [n(%)] | IVA/TEZ+IVA N=54 [n(%)] |
|---|-----------------------------|-------------------------|
| <b>AST lub ALT</b>  |                             |                         |
| >3× GGN   | 7 (10,6)                    | 3 (5,6) <sup>a</sup>    |
| >5× GGN   | 1 (1,5)                     | 0 (0,0)                 |
| >8× GGN   | 0                           | 0 (0,0)                 |
| <b>AST lub AST i bilirubina całkowita</b>   |                             |                         |
| ALT lub AST >3× GGN i bilirubina całkowita >2× GGN  | 0                           | 0 (0,0)                 |
| <b>Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu związane z podwyższeniem aktywności ALAT lub AspAT</b> | 7 (10,6)                    | B.d.                    |
| Czas do wystąpienia, średnia (SD), dni  | 52,1 (62,2)                 |                         |
| Czas trwania, średnia (SD), dni   | 15,3 (9,0)                  |                         |
| <b>Bilirubina całkowita</b>   |                             |                         |
| >GGN do ≤1,5× GGN   | 7 (10,6)                    | B.d.                    |
| >1,5× do ≤2× GGN  | 4 (6,1)                     | 0 (0,0)                 |
| >2× GGN   | 0                           | B.d.                    |
| <b>Bilirubina bezpośrednia</b>  |                             |                         |
| >GGN do ≤1,5× GGN   | 10 (15,2)                   | B.d.                    |
| >1,5× GGN   | 0 (0,0)                     | B.d.                    |
| <b>Bilirubina pośrednia</b>   |                             |                         |
| >GGN do ≤1,5× GGN   | 8 (12,3)                    | B.d.                    |
| >1,5× do ≤2× GGN  | 1 (1,5)                     | B.d.                    |
| >2× do ≤3× GGN  | 3 (4,6)                     | B.d.                    |
| >3× GGN   | 0 (0,0)                     | B.d.                    |

ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa; IVA/TEZ/ELX - iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor; SoC - leczenie standardowe (ang. *standard of care*); GGN - górna granica normy.

a - żaden z uczestników nie przerwał ani nie zaprzestał leczenia z powodu podwyższonego poziomu transaminaz.

**Tab. 41. Ciśnienie krwi, populacja F/F, wiek 6-11 lat.**

| Parametr  | IVA/TEZ/ELX+IVA N=66 |
|---|----------------------|
| <b>Skurczowe ciśnienie krwi</b>                                     |                      |
| Wartość wyjściowa, średnia mmHg                                     | 105,0                |
| Zmiana w 24 tyg. w stosunku do wartości wyjściowej, średnia, mm Hg* | -0,4                 |
| <b>Rozkurczowe ciśnienie krwi [n(%)]</b>                            |                      |
| Wartość wyjściowa, średnia mmHg                                     | 61,4                 |
| Zmiana w 24 tyg. w stosunku do wartości wyjściowej, średnia, mm Hg* | 0,8                  |

\* N=33; IVA/TEZ/ELX - iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor;

**Tab. 42. Kinaza keratynowa, populacja F/F, wiek 6-11 lat.**

| Kinaza kreatynowa | IVA/TEZ/ELX+IVA N=66 |
|-------------------|----------------------|
| >GGN do ≤2,5× GGN | 21 (31,8)            |
| >2,5× do ≤5× GGN  | 4 (6,1)              |
| >5× GGN           | 0                    |

IVA/TEZ/ELX - iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor; GGN - górna granica normy.

### 4.3.2.2 Populacja heterozygotyczna z mutacją F508del i mająca mutację funkcji minimalnej (F/MF)

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono częściowo w oparciu o badanie AURORA 6-11 (należy odwołać się do oceny profilu bezpieczeństwa w rozdz. 4.3.2.1) oraz głównie w oparciu o randomizowane kontrolowane badanie GALILEO w populacji 6-11 lat. Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa leczenia terapią IVA/TEZ/ELX+IVA w porównaniu z PBO.

Większość odnotowanych w badaniu GALILEO w grupie IVA/TEZ/ELX+IVA zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia miała charakter łagodny (50%) lub umiarkowany (26,7%). Leczenie za pomocą IVA/TEZ/ELX+IVA było ogólnie bezpieczne i dobrze tolerowane. Nie wystąpiły żadne zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.

W badaniu tym odnotowano istotne różnice między IVA/TEZ/ELX+IVA, a PBO (SoC) w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, które było istotnie statystycznie niższe w grupie IVA/TEZ/ELX+IVA - RR = 0,86 (p = 0,0332) oraz zdarzeń niepożądanych w stopniu umiarkowanym, które było znamienne niższe w grupie IVA/TEZ/ELX+IVA - RR = 0,56 (p = 0,0222).

Ogółem w 6 na 25 parametrów bezpieczeństwa ocenionych w populacji F/MF w wieku 6-11 lat wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść IVA/TEZ/ELX+IVA+SoC. Pozostałe oceniane różnice nie były statystycznie istotne. Żadne dziecko nie miało podwyższonego ciśnienia krwi. U żadnego dziecka z grupy placebo stężenie kinazy kreatynowej nie przekraczało pięciokrotnie wartości GGN.

Częstość występowania poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych dla ocenianych interwencji przedstawiono poniżej w formie tabelarycznej (Tab. 43, Tab. 44).

**Tab. 43. Zdarzenia niepożądane, populacja F/MF, wiek 6-11 lat.**

| Rodzaj zdarzenia   | IVA/TEZ/ELX+IVA N=60 [n(%)] | PBO N=61 [n(%)] | RR (95% CI)        | RD (95% CI)/NNTH                            | Wartość p  |
|--|-----------------------------|-----------------|--------------------|---|------------|
| Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane                     | 48 (80,0)                   | 57 (93,4)       | 0,86 (0,74; 0,99)  | -0,13 (-0,25; -0,02)<br>NNTH = -8 (-4; -64) | p = 0,0332 |
| <b>Zdarzenia niepożądane wg stopnia nasilenia</b>        |                             |                 |                    |   |            |
| Łagodny  | 30 (50,0)                   | 26 (42,6)       | 1,17 (0,80; 1,73)  | 0,07 (-0,10; 0,25)                          | p = 0,4173 |
| Umiarkowany  | 16 (26,7)                   | 29 (47,5)       | 0,56 (0,34; 0,92)  | -0,21 (-0,38; -0,04)<br>NNTH = -5 (-3; -25) | p = 0,0222 |
| Ciężki   | 2 (3,3)                     | 2 (3,3)         | 1,02 (0,15; 6,99)  | 0,00 (-0,06; 0,06)                          | p = 0,9866 |
| Poważne zdarzenia niepożądane                            | 4 (6,7)                     | 9 (14,8)        | 0,45 (0,15; 1,39)  | -0,08 (-0,19; 0,03)                         | p = 0,1654 |
| Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem       | 1 (1,7) <sup>E</sup>        | 1 (1,6)         | 1,02 (0,07; 15,88) | 0,00 (-0,05; 0,05)                          | p = 0,9906 |
| Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu                | 0 (0)                       | 0 (0)           | 0                  | 0   | nd         |
| Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia | 1 (1,7) <sup>E</sup>        | 0 (0)           | 3,05 (0,13; 73,40) | 0,02 (-0,03; 0,06)                          | p = 0,4921 |



| Rodzaj zdarzenia  | IVA/TEZ/ELX +IVA N=60 [n(%)] | PBO N=61 [n(%)] | RR (95% CI)          | RD (95% CI)/NNTH                            | Wartość p  |
|---|------------------------------|-----------------|----------------------|---|------------|
| Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia                         | 7 (11,7)                     | 0 (0)           | 15,25 (0,89; 261,16) | 0,12 (0,03; 0,20)                           | p = 0,0602 |
| <b>Poszczególne zdarzenia niepożądane o częstotliwości występowania &gt;10%</b> |                              |                 |                      |   |            |
| Ból głowy   | 18 (30,0)                    | 12 (19,7)       | 1,53 (0,81; 2,89)    | 0,10 (-0,05; 0,26)                          | p = 0,1946 |
| Kaszel  | 14 (23,3)                    | 26 (42,6)       | 0,55 (0,32; 0,94)    | -0,19 (-0,36; -0,03)<br>NNTH = -6 (-3; -35) | p = 0,0297 |
| Zapalenie jamy nosowo-gardłowej   | 7 (11,7)                     | 9 (14,8)        | 0,79 (0,31; 1,99)    | -0,03 (-0,15; 0,09)                         | p = 0,6174 |
| Kaszel produktywny  | 7 (11,7)                     | 6 (9,8)         | 1,19 (0,42; 3,32)    | 0,02 (-0,09; 0,13)                          | p = 0,7455 |
| Wodnisty wyciek z nosa (rhinorrhoea)  | 7 (11,7)                     | 7 (11,5)        | 1,02 (0,38; 2,72)    | 0,00 (-0,11; 0,12)                          | p = 0,9738 |
| Wysypka   | 6 (10,0)                     | 3 (4,9)         | 2,03 (0,53; 7,76)    | 0,05 (-0,04; 0,14)                          | p = 0,2990 |
| Ból brzucha   | 5 (8,3)                      | 17 (27,9)       | 0,30 (0,12; 0,76)    | -0,20 (-0,33; -0,06)<br>NNTH = -6 (-4; -16) | p = 0,0111 |
| Ból jamy ustnej i gardła  | 3 (5,0)                      | 12 (19,7)       | 0,25 (0,08; 0,86)    | -0,15 (-0,26; -0,03)<br>NNTH = -7 (-4; -31) | p = 0,0270 |
| Infekcyjne zaostrzenie objawów płucnych mukowiscydozy                           | 1 (1,7)                      | 16 (26,2)       | 0,06 (0,01; 0,46)    | -0,25 (-0,36; -0,13)<br>NNTH = -5 (-3; -8)  | p = 0,0066 |

PBO - placebo; IVA/TEZ/ELX - iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor;

£ - u jednego dziecka wystąpiło poważne zdarzenie niepożądane w postaci wysypki, którą uznano za prawdopodobnie związaną z IVA/TEZ/ELX i ustąpiła po przerwaniu badania.

**Tab. 44. Zdarzenia niepożądane związane z podwyższeniem kinazy kreatynowej, populacja F/MF, wiek 6-11 lat.**

| Parametr  | IVA/TEZ/ELX+IVA N=60 [n(%)] | PBO N=61 [n(%)] |
|---|-----------------------------|-----------------|
| <b>Kinaza kreatynowa</b>  |                             |                 |
| >2,5× to ≤5× GGN  | 4 (6,8)                     | 0 (0)           |
| >5× GGN   | 0 (0)                       | 0 (0)           |
| Zdarzenia niepożądane związane z podwyższeniem kinazy kreatynowej | 1 (1,7)                     | 0 (0)           |
| Poważne zdarzenia niepożądane                                     | 0 (0)                       | 0 (0)           |
| Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia          | 0 (0)                       | 0 (0)           |
| Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia           | 0 (0)                       | 0 (0)           |

GGN - górna granica normy.

#### 4.3.2.3 Pozostałe populacje: F/RF, F/G oraz F/inna

W analizie posłużono się wynikami oceny bezpieczeństwa badania Barry 2021 dotyczącymi leczenia terapią IVA/TEZ/ELX+IVA w porównaniu z IVA+IVA oraz IVA/TEZ/ELX+IVA w porównaniu z IVA/TEZ+IVA w starszej populacji ≥12 lat (4.3.3.1).

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano badań, w których raportowano by wyniki dla bezpieczeństwa terapii w populacji heterozygotycznej z mutacją F508del i mutacją rezidualną, bramkującą lub niesklasyfikowaną jako F, MF, RF, G genu CFTR. W związku z tym w niniejszej analizie założono, że profil bezpieczeństwa w tych



subpopulacjach będzie zbliżony do pozostałych populacji pacjentów z mukowiscydozą zarówno w analogicznej (6-11), jak i starszej ( $\geq 12$ ) grupie wiekowej.

### 4.3.3 Populacja w wieku $\geq 12$ lat

#### 4.3.3.1 Populacja heterozygotyczna z mutacją F508del i mająca mutację rezydualną na drugim allelu (F/RF) lub mająca mutację bramkującą na drugim allelu (F/G)

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o badanie Barry 2021 w populacji  $\geq 12$  lat.

W badaniu Barry 2021 wyniki przedstawiono dla ogólnej populacji bez podziału na grupy genotypowe (F/RF oraz F/G). W związku z powyższym odstąpiono od analizy statystycznej. Ogółem 66,7% pacjentów w grupie IVA/TEZ/ELX+IVA i 65,9% pacjentów w aktywnej grupie kontrolnej IVA lub IVA/TEZ+IVA miało jedno lub więcej zdarzeń niepożądanych, które u większości pacjentów miały łagodne lub umiarkowane nasilenie i ustąpiły w trakcie badania. W trakcie badania nie stwierdzono żadnego zgonu w wyniku pojawienia się zdarzeń niepożądanych. Poważne zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością w analizowanych grupach. Różnice między nimi przypisuje się większej częstości występowania zaostrzeń płucnych w grupie kontrolnej. U jednego pacjenta w grupie terapii trójlekowej wystąpiło zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, a u dwóch w grupie komparatora. W trakcie badania nie stwierdzono zgonu oraz poważnych zdarzeń niepożądanych. Szczegółowe informacje na temat odsetka pacjentów i zdarzeń niepożądanych przedstawiono w Tab. 45, Tab. 46.

**Tab. 45. Zdarzenia niepożądane, populacja F/RF i F/G, wiek  $\geq 12$  lat.**

| Rodzaj zdarzenia   | IVA/TEZ/ELX+IVA N=132<br>[n(%)] | IVA lub IVA/TEZ+IVA N=126<br>[n(%)] | PBO N=126 [n (%)]    |
|--|---------------------------------|-------------------------------------|----------------------|
| Zdarzenia niepożądane ogółem                             | 88 (66,7)                       | 83 (65,9)                           | 126 (77,8)           |
| <b>Zdarzenia niepożądane wg stopnia nasilenia</b>        |                                 |                                     |                      |
| Łagodny  | 58 (43,9)                       | 50 (39,7)                           | 63 (38,9)            |
| Umiarkowany  | 25 (18,9)                       | 29 (23,0)                           | 54 (33,3)            |
| Ciężki   | 5 (3,8)                         | 4 (3,2)                             | 8 (4,9)              |
| Zagrażający życiu  | 0 (0,0)                         | 0 (0,0)                             | 1 (0,6) <sup>p</sup> |
| Poważne zdarzenia niepożądane                            | 5 (3,8)                         | 11 (8,7)                            | 14 (8,6)             |
| Infekcyjne zaostrzenie mukowiscydozy w płucach           | 2 (1,5)                         | 7 (5,6)                             | -                    |
| Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia | 1 (0,8)                         | 2 (1,6)                             | 1 (0,6) <sup>p</sup> |
| Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu                | 0 (0,0)                         | 0 (0,0)                             | 0 (0,0)              |
| <b>Poszczególne zdarzenia niepożądane</b>                |                                 |                                     |                      |
| Ból głowy  | 11 (8,3)                        | 19 (15,1)                           | 13 (8,0)             |
| Zwiększona aktywność ALT                                 | 8 (6,1)                         | 0 (0,0)                             | -                    |
| Zwiększona aktywność AST                                 | 8 (6,1)                         | 0 (0,0)                             | -                    |
| Ból brzucha  | 7 (5,3)                         | 2 (1,6)                             | -                    |
| Zwiększona ilość plwociny                                | 6 (4,6)                         | 8 (6,4)                             | 11 (6,8)             |
| Biegunka   | 5 (3,8)                         | 8 (6,4)                             | 10 (6,2)             |

|  |         |           |           |
|--|---------|-----------|-----------|
| Kaszel   | 3 (2,3) | 18 (14,3) | 30 (18,5) |
| Infekcyjne zaostrzenie mukowiscydozy w płucach                         | 3 (2,3) | 13 (10,3) | 31 (19,1) |
| Nudności   | 2 (1,5) | 9 (7,1)   | 10 (6,2)  |
| Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane obejmujące wysypkę*               | 4 (3,0) | 5 (4,0)   | -         |
| Jakiegokolwiek AEs związane z podwyższoną aktywnością aminotransferazy | 8 (6,1) | 1 (0,8)   | -         |

IVA/TEZ/ELX - iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor; TEZ/IVA - tezakaftor/iwakaftor;

¥ - w grupie IVA/TEZ/ELX+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.

a - u jednego pacjenta wystąpiło wiele zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych (zmiany stanu psychicznego, ostra niewydolność oddechowa, odma opłucnowa, infekcyjne zaostrzenie mukowiscydozy i zapalenie płuc), z których każde uznano za poważne. Podawanie badanego leku przerwano, a pacjent ukończył badanie.

b - jeden pacjent przerwał stosowanie placebo z powodu zdarzeń niepożądanych związanych ze zmęczeniem, bólem jamy ustno-gardłowej, kaszlem produktywnym i nieprawidłowym oddychaniem. Jeden pacjent przerwał leczenie i/lub badanie w trakcie lub po zakończeniu leczenia iwakaftorem z powodu podwyższonego CPK. Jeden pacjent miał AE po ostatniej dawce, ale podjętym działaniem było przerwanie leczenia.

W badaniu przedstawiono również wyniki badań laboratoryjnych dotyczących aktywności enzymów wątrobowych. U żadnego pacjenta nie wystąpiło poważne zdarzenie niepożądane związane z podwyższonym poziomem aminotransferaz. Wyniki przedstawiono w Tab. 46.

**Tab. 46. Profil bezpieczeństwa dotyczący aktywności enzymów wątrobowych, populacja F/RF i F/G, wiek  $\geq 12$  lat.**

| Parametr  | IVA/TEZ/ELX+IVA N=132 [n(%)] | IVA lub IVA/TEZ+IVA N=126 [n(%)] | PBO (N=126) [n (%)] |
|---|------------------------------|----------------------------------|---------------------|
| <b>AST lub ALT *</b>  |                              |                                  |                     |
| >3 x GGN  | 4 (3,2)                      | 2 (1,6)                          | 1 (0,6)             |
| >5 x GGN  | 1 (0,8)                      | 1 (0,8)                          | 0 (0,0)             |
| >8 x GGN  | 1 (0,8)                      | 0 (0,0)                          | B.d.                |
| >3 x GGN oraz całkowita bilirubina >2 x GGN   | 0 (0,0)                      | 0 (0,0)                          | 0 (0,0)             |
| <b>AEs związane ze wzrostem aktywności AST lub ALT</b>                                      |                              |                                  |                     |
| AEs związane ze wzrostem aktywności AST lub ALT   | 8 (6,1)                      | 1 (0,8)                          | B.d.                |
| SAEs związane ze wzrostem aktywności AST lub ALT  | 0 (0,0)                      | 0 (0,0)                          | B.d.                |
| AEs związane ze wzrostem aktywności AST lub ALT prowadzące do czasowego przerwania leczenia | 0 (0,0)                      | 1 (0,8)                          | B.d.                |

IVA/TEZ/ELX - iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor; GGN - górna granica normy; AE - jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); SAE - poważne zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*);

\* W przypadku analiz progowych testów czynności wątroby każdy odsetek jest obliczany jako  $(n/N1) \times 100$ , gdzie licznik n oznacza liczbę pacjentów spełniających wskazany próg, a mianownik (N1) to liczba pacjentów z co najmniej jednym pominiętym pomiarem w okresie rozpoczęcia leczenia. W przypadku "ALT lub AST" zliczenia są oparte na najwyższej wartości w okresie, w którym rozpoczęto leczenie, dla każdego pacjenta. Pacjent, którego najwyższa wartość wynosi  $>5 \times$  GGN jest również liczony jako  $>3 \times$  GGN. Pacjent, którego najwyższa wartość wynosi  $>8 \times$  GGN, jest również liczony jako  $>3 \times$  GGN i  $>5 \times$  GGN. N=125 dla IVA/TEZ/ELX+IVA, N=123 dla IVA lub TEZ/IVA.

Przeprowadzono również analizę dotyczącą zmian ciśnienia skurczowego i rozkurczowego pacjentów. Nie odnotowano istotnych różnic między badanymi grupami. Wyjściowe



średnie skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi wzrosło odpowiednio o 3,0 mmHg i 2,5 mmHg w grupie IVA/TEZ/ELX+IVA oraz odpowiednio o 0,5 mmHg i 0,3 mmHg w grupie kontrolnej IVA lub TEZ/IVA. 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.

Nie wystąpiły żadne zdarzenia niepożądane związane z nadciśnieniem tętniczym. Wyniki przedstawiono w Tab. 47.

**Tab. 47. Profil bezpieczeństwa dotyczący zmiany skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi, populacja F/RF i F/G, wiek  $\geq$ 12 lat.**

| Parametr  | IVA/TEZ/ELX+IVA N=132 | IVA lub IVA/TEZ+IVA N=126 |
|---|-----------------------|---------------------------|
| <b>Skurczowe ciśnienie krwi (SBP)</b>                           |                       |                           |
| Średnia wartość wyjściowa (SD) [mmHg]                           | 118,50 (13,80)        | 117,40 (15,40)            |
| Zmiana w 4 tygodniu (SD)  | 2,50 (12,00)          | 0,60 (11,70)              |
| Zmiana w 8 tygodniu (SD)  | 3,00 (12,40)          | 0,50 (11,70)              |
| >140 mmHg [n (%)]   | 16 (13,0)             | 12 (9,9)                  |
| >140 mmHg oraz wzrost od wartości wyjściowej o >10 mmHg [n (%)] | 7 (5,7)               | 6 (5,0)                   |
| <b>Rozkurczowe ciśnienie krwi (DBP)</b>                         |                       |                           |
| Średnia wartość wyjściowa (SD) [mmHg]                           | 72,10 (9,50)          | 72,20 (9,70)              |
| Zmiana w 4 tygodniu (SD)  | 1,90 (8,30)           | -0,30 (7,30)              |
| Zmiana w 8 tygodniu (SD)  | 2,50 (8,90)           | 0,30 (8,50)               |
| >90 mmHg [n (%)]  | 16 (13,0)             | 6 (5,0)                   |
| >90 mmHg oraz wzrost od wartości wyjściowej o >5 mmHg           | 13 (10,6)             | 1 (0,8)                   |

#### 4.3.3.2 Populacja heterozygotyczna z mutacją F508del i mutacją genu CFTR nieskasyfikowaną jako F, MF, RF, G

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano badań, w których raportowano by wyniki dla bezpieczeństwa terapii w populacji heterozygotycznej z mutacją F508del i mutacją genu CFTR nieskasyfikowaną jako F, MF, RF, G. Bazując na mechanizmie działania ocenianej terapii należy przyjąć, że w populacji F/inna profil bezpieczeństwa terapii IVA/TEZ/ELX+IVA będzie zbliżony do tego obserwowanego dla innych mutacji.



## 5 Analiza wyników fazy wydłużonej badań

### 5.1 AURORA 2-5 OLE

Badanie określone jako AURORA 2-5 OLE to faza wydłużona badania podstawowego AURORA 2-5, w której efekty leczenia obserwowano w okresie 48 tygodni. Poniżej przedstawiono łączne wyniki dotyczące leczenia terapią eleksakaftorem/tezakaftorem/iwakaftorem + iwakaftorem w populacji dzieci w wieku 2-5 lat homozygotycznych z mutacją F508del genu CFTR (n = 22) lub heterozygotycznych z mutacją F508del i mającą mutację funkcji minimalnej (n=48). Brak wyników dla poszczególnych mutacji.

#### 5.1.1 Analiza wyników

Wyniki fazy przedłużonej badania AURORA 2-5 dowiodły, że klinicznie istotna poprawa stanu klinicznego i czynności płuc obserwowana w badaniu macierzystym utrzymywała się przez pierwsze 48 tygodni przedłużonego badania. Dalszy wzrost średniego stężenia elastazy-1 w kale wraz ze wzrostem odsetka dzieci osiągających stężenia  $\geq 200 \mu\text{g/g}$  sugerują ciągłą poprawę zewnątrzwydzielniczej funkcji trzustki w wyniku ciągłego stosowania IVA/TEZ/ELX+IVA. Wyniki te potwierdzają korzystny profil bezpieczeństwa i korzyści kliniczne długotrwałego leczenia IVA/TEZ/ELX+IVA w tej populacji.

**Tab. 48. Wyniki raportowane w AURORA 2-5 OLE, populacja F/F i F/MF, wiek 2-5 lat.**

| Punkt końcowy   | N        | IVA/TEZ/ELX+IVA   |
|---|----------|---|
|   |          | Średnia (SD)/N (%)                                      |
| <b>Skuteczność</b>  |          |   |
| Zmiana wskaźnika klirensu płucnego                        | 70       | Utrzymanie spadku z badania macierzystego.              |
| Zmiana stężenia chlorku w pocie                           |          |   |
| Pomiary wzrostu   |          | Stabilne wyniki względem badania macierzystego.         |
| Średnia zmiana elastazy-1 w kale                          |          | 89,8 $\mu\text{g/g}$ [SD, 139,0]                        |
| Średnia zmiana elastazy-1 w kale $\geq 200 \mu\text{g/g}$ |          | 13 (18,6)   |
| <b>Punkt końcowy</b>                                      | <b>N</b> | <b>N (%)</b>  |
| <b>Bezpieczeństwo</b>                                     |          |   |
| Zdarzenia niepożądane                                     | 70       | 69 (98,6) (łagodne 45,7%, umiarkowane 45,7%, inne 8,6%) |
| Wskaźnik zdarzeń niepożądanych skorygowany o ekspozycję   |          | 957,7 zdarzeń / 100 pacjentolat                         |
| Zdarzenia niepożądane inne niż poważne                    |          | 2 (2,86)  |

IVA/TEZ/ELX+IVA - iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor.

### 5.2. AURORA 6-11 OLE

Badanie AORORA 6-11 OLE to faza wydłużona (do 96 tyg.) badania podstawowego oceniającego skuteczność terapii skojarzonej iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor + iwakaftor u pacjentów w wieku od 6 do 11 lat. Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące leczenia terapią IVA/TEZ/ELX+IVA w populacji dzieci w wieku 6-11 lat homozygotycznych z mutacją F508del

genu CFTR (n=28) lub heterozygotycznych z mutacją F508del i mająca mutację funkcji minimalnej (n=36). Zmiana stężenia chlorku w pocie, zmiana wartości ppFEV<sub>1</sub> oraz zmiana wskaźnika klirensu płucnego raportowane są w populacji ogólnej oraz dla poszczególnych mutacji. Pozostałe wyniki przedstawiono wyłącznie dla populacji ogólnej. We włączonym abstrakcie Wainwright 2022 nie zaraportowano dodatkowych wyników w porównaniu z publikacją główną, dlatego odstąpiono od ich analizy.

## 5.2.1 Analiza skuteczności oraz jakość życia

Pacjenci otrzymujący terapię IVA/TEZ/ELX+IVA uzyskiwali utrzymującą się, klinicznie istotną poprawę wszystkich analizowanych punktów końcowych skuteczności klinicznej, a obserwowana poprawa była zgodna z wynikami podstawowej fazy badania. Zmiana stężenia chlorku w pocie oraz zmiana wskaźnika klirensu płucnego spadły o 62,3 mmol/l oraz 2 jednostki względem wartości początkowej, natomiast w badaniu macierzystym był to spadek o 60,9 mmol/l oraz 1,71 jednostek. Również zmiana w punktacji domeny oddechowej CFQ-R oraz zmiana wartości ppFEV<sub>1</sub> miały korzystniejsze wyniki po 96 tygodniach leczenia. CFQ-R w 24. tygodniu wzrosło od wartości początkowej o 7,0 punktów, natomiast w fazie przedłużonej o 13,3 punktów. Wartość ppFEV<sub>1</sub> wzrosła o 1 punkt procentowy względem wyników w badaniu macierzystym. Wzrost wskaźnika BMI w stosunku do wieku w przypadku leczenia IVA/TEZ/ELX+IVA obserwowany w badaniu macierzystym utrzymywał się na podobnym poziomie podczas 96-tygodniowego przedłużenia badania.

**Tab. 49. Wyniki analizy skuteczności oraz jakość życia, populacja F/F i F/MF, wiek 6-11 lat.**

| Punkt końcowy                              | Mutacja  | N  | Średnia zmiana (95% CI) |
|--|----------|----|-------------------------|
| Zmiana stężenia chlorku w pocie            | F/F      | 24 | -70,2 (-75,1; -65,4)    |
|  | F/MF     | 32 | -56,5 (-62,4; -50,6)    |
|  | F/F+F/MF | 56 | -62,3 (265,9; 258,8)    |
| Zmiana wartości ppFEV <sub>1</sub>         | F/F      | 20 | 11,4 (7,2; 15,5)        |
|  | F/MF     | 25 | 11,0 (6,8; 15,2)        |
|  | F/F+F/MF | 45 | 11,2 (8,3; 14,2)        |
| Zmiana wskaźnika klirensu płucnego         | F/F      | 17 | -2,03 (-2,74; -1,32)    |
|  | F/MF     | 18 | -1,91 (-2,50; -1,32)    |
|  | F/F+F/MF | 35 | -2,00 (22,45; 21,55)    |
| Zmiana wskaźnika BMI w stosunku do wieku   | F/F+F/MF | 60 | 0,24 (0,11; 0,37)       |
| Zmiana w punktacji domeny oddechowej CFQ-R | F/F+F/MF | 59 | 13,3 (11,4; 15,1)       |

ppFEV<sub>1</sub> - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa.

## 5.2.2 Profil bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane odnotowano u większości pacjentów (98,4%), ale znaczna większość odnotowanych zdarzeń miała charakter od łagodnych do umiarkowanych. Nie odnotowano żadnych nowych sygnałów bezpieczeństwa w porównaniu do fazy podstawowej badania.

Leczenie za pomocą IVA/TEZ/ELX+IVA było ogólnie bezpieczne i dobrze tolerowane. Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane to kaszel (37,5%) oraz ból głowy (28,1%).



**Tab. 50. Zdarzenia niepożądane, populacja F/F i F/MF, wiek 6-11 lat.**

| Rodzaj zdarzenia niepożądanego                   | IVA/TEZ/ELX+IVA+SoC N=64 [n(%)] |
|--|---------------------------------|
| Dowolne  | 63 (98,4)                       |
| <b>Związane z leczeniem</b>                      |                                 |
| Nie powiązane                                    | 21 (32,8)                       |
| Mało prawdopodobne                               | 19 (29,7)                       |
| Prawdopodobnie powiązane                         | 23 (35,9)                       |
| Powiązany  | 0                               |
| <b>Według stopnia nasilenia</b>                  |                                 |
| Łagodny  | 30 (46,9)                       |
| Umiarkowany                                      | 31 (48,4)                       |
| Ciężki   | 2 (3,1)                         |
| Poważne  | 4 (6,3)                         |
| Prowadzące do śmierci                            | 0                               |
| Prowadzące do przerwania leczenia                | 1 (1,6)                         |
| Prowadzące do czasowego przerwania leczenia      | 3 (4,7)                         |
| <b>Poszczególne zdarzenia niepożądane</b>        |                                 |
| Kaszel   | 24 (37,5)                       |
| Ból głowy  | 18 (28,1)                       |
| Wyciek z nosa                                    | 16 (25,0)                       |
| Zatkanie nosa                                    | 14 (21,9)                       |
| Gorączka   | 14 (21,9)                       |
| Zakażenia górnych dróg oddechowych               | 13 (20,3)                       |
| Ból brzucha                                      | 12 (18,8)                       |
| Ból jamy ustnej i gardła                         | 12 (18,8)                       |
| Wymioty  | 12 (18,8)                       |
| Zaparcie   | 10 (15,6)                       |
| COVID 19   | 8 (12,5)                        |
| Zapalenie nosogardzieli*                         | 8 (12,5)                        |
| Mokry kaszel                                     | 8 (12,5)                        |
| Biegunka   | 7 (10,9)                        |
| Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej | 6 (9,4)                         |
| Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych      | 4 (6,3)                         |
| Grypa  | 1 (1,6)                         |
| Wysypka  | 1 (1,6)                         |

\* W badaniu zapalenie błony śluzowej nosa i gardła wystąpiło u 26 (12,9%) pacjentów otrzymujących placebo.



## 6 Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa

### 6.1.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

W tabeli zamieszczonej poniżej (Tab. 51) przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane zestawienie działań niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Kaftrio® przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA.

**Tab. 51. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 05.03.2024) [[adrreports.eu](http://adrreports.eu)].**

| Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA                           | Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance |
|--|---|
| Choroby krwi i układu limfatycznego                                  | 35  |
| Choroby serca  | 37  |
| Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne                           | 68  |
| Choroby ucha i błędnika  | 40  |
| Choroby endokrynologiczne  | 7   |
| Choroby oka  | 93  |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe  | 320   |
| Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania                         | 324   |
| Choroby wątroby i dróg żółciowych                                    | 156   |
| Choroby układu odpornościowego                                       | 16  |
| Infekcje i choroby pasożytnicze                                      | 276   |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach                            | 150   |
| Odchylenia w parametrach badań                                       | 374   |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                                  | 72  |
| Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej                       | 106   |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | 36  |
| Choroby układu nerwowego   | 266   |
| Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego                    | 45  |
| Kwestie związane z produktem   | 7   |
| Choroby psychiczne   | 352   |
| Choroby nerek i układu moczowego                                     | 36  |
| Choroby układu rozrodczego i piersi                                  | 78  |

|   |              |
|---|--------------|
| Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | 221          |
| Choroby skóry i tkanki podskórnej                           | 428          |
| Zaburzenia społeczne  | 9            |
| Procedury chirurgiczne i medyczne                           | 108          |
| Choroby naczyniowe  | 39           |
| <b>ŁĄCZNIE</b>  | <b>2 223</b> |

W tabeli zamieszczonej poniżej (Tab. 52) przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane zestawienie działań niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Kalydeco® przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA.

**Tab. 52. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 05.03.2024) [adrreports.eu].**

| Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA                           | Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance |
|--|---|
| Choroby krwi i układu limfatycznego                                  | 40  |
| Choroby serca  | 61  |
| Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne                           | 136   |
| Choroby ucha i błędnika  | 28  |
| Choroby endokrynologiczne  | 7   |
| Choroby oka  | 75  |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe  | 428   |
| Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania                         | 518   |
| Choroby wątroby i dróg żółciowych                                    | 156   |
| Choroby układu odpornościowego                                       | 31  |
| Infekcje i choroby pasożytnicze                                      | 923   |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach                            | 245   |
| Odchylenia w parametrach badań                                       | 460   |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                                  | 87  |
| Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej                       | 110   |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | 52  |
| Choroby układu nerwowego   | 276   |
| Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego                    | 47  |
| Kwestie związane z produktem   | 13  |
| Choroby psychiczne   | 276   |
| Choroby nerek i układu moczowego                                     | 46  |



|   |              |
|---|--------------|
| Choroby układu rozrodczego i piersi                         | 62           |
| Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | 390          |
| Choroby skóry i tkanki podskórnej                           | 331          |
| Zaburzenia społeczne  | 16           |
| Procedury chirurgiczne i medyczne                           | 381          |
| Choroby naczyniowe  | 40           |
| <b>ŁĄCZNIE</b>  | <b>3 293</b> |

## 6.1.2 VigiAccess

Na podstawie międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie stosowania produktu Kaftrio®. Zdarzenia niepożądane zestawiono z podziałem na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA (Tab. 53).

**Tab. 53. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 05.03.2024) [vigiaccess.org].**

| Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA                           | Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance |
|--|---|
| Choroby krwi i układu limfatycznego                                  | 108   |
| Choroby serca  | 100   |
| Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne                           | 173   |
| Choroby ucha i błędnika  | 124   |
| Choroby endokrynologiczne  | 26  |
| Choroby oka  | 432   |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe  | 2 376   |
| Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania                         | 2 233   |
| Choroby wątroby i dróg żółciowych                                    | 448   |
| Choroby układu odpornościowego                                       | 165   |
| Infekcje i choroby pasożytnicze                                      | 2 201   |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach                            | 1 036   |
| Odchylenia w parametrach badań                                       | 2 274   |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                                  | 562   |
| Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej                       | 546   |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | 83  |
| Choroby układu nerwowego   | 1 905   |
| Ciąża, połóg i okres okołoporodowy                                   | 164   |



|   |       |
|---|-------|
| Kwestie związane z produktem                                | 53    |
| Choroby psychiczne  | 1 789 |
| Choroby nerek i układu moczowego                            | 213   |
| Choroby układu rozrodczego i piersi                         | 294   |
| Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | 2 315 |
| Choroby skóry i tkanki podskórnej                           | 1 944 |
| Zaburzenia społeczne  | 87    |
| Procedury chirurgiczne i medyczne                           | 646   |
| Choroby naczyniowe  | 148   |

Na podstawie międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie stosowania produktu Kalydeco®. Zdarzenia niepożądane zestawiono z podziałem na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA (Tab. 54).

**Tab. 54. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 05.03.2024) [vigiaccess.org].**

| Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA                           | Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance |
|--|---|
| Choroby krwi i układu limfatycznego                                  | 61  |
| Choroby serca  | 77  |
| Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne                           | 151   |
| Choroby ucha i błędnika  | 60  |
| Choroby endokrynologiczne  | 14  |
| Choroby oka  | 197   |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe  | 1 147   |
| Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania                         | 1 400   |
| Choroby wątroby i dróg żółciowych                                    | 228   |
| Choroby układu odpornościowego                                       | 88  |
| Infekcje i choroby pasożytnicze                                      | 1 843   |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach                            | 737   |
| Odchylenia w parametrach badań                                       | 1 129   |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                                  | 250   |
| Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej                       | 256   |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | 62  |
| Choroby układu nerwowego   | 897   |
| Ciąża, połóg i okres okołoporodowy                                   | 63  |
| Kwestie związane z produktem   | 37  |

|   |       |
|---|-------|
| Choroby psychiczne  | 655   |
| Choroby nerek i układu moczowego                            | 91    |
| Choroby układu rozrodczego i piersi                         | 127   |
| Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | 1 290 |
| Choroby skóry i tkanki podskórnej                           | 766   |
| Zaburzenia społeczne  | 39    |
| Procedury chirurgiczne i medyczne                           | 583   |
| Choroby naczyniowe  | 83    |

## 7 Analiza wyników efektywności praktycznej

W poniższej tabeli zobrazowano dane dla 4 zidentyfikowanych opracowań z zakresu efektywności praktycznej, tj. zastosowania leczenia iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor + iwakaftor w analizowanym wskazaniu w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej - poza ściśle kontrolowanymi warunkami badania klinicznego. Badania opublikowane w postaci pełnej publikacji to:

- Olivier 2023,
- Nichols 2022 (PROMISE),
- Bower 2023,
- Urquhart 2024.

Opisano metodykę badania, charakterystykę i liczebność populacji z uwzględnieniem zgodności populacji z populacją wnioskowaną. Wyniki przedstawiono w odniesieniu do kluczowych punktów końcowych.

Szczegółowe dane na temat zidentyfikowanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.



Tab. 55. Charakterystyka i wyniki badań z zakresu efektywności praktycznej.

| Nazwa/<br>kod badania        | Metodyka                 |  |                          |   | Wyniki  | Wnioski   |
|------------------------------|--------------------------|--|--------------------------|---|---|---|
|                              | Typ badania              | Pacjenci                                     | Analizowana subpopulacja | Sposób oceny  |   |   |
| Olivier<br>2023              | Analiza retrospektywna   | F/F i F/MF 6-17 lat                          | F/F i F/MF 6-11 lat      | Dane oceniano przed oraz 3 i 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia eleksakaftorem, tezakaftorem i iwakaftorem.   | <p><u>ppFEV1</u><br/>Dane wejściowe (średnia, SD) 85,0 (16,2); Zmiana od danych wejściowych do 3 miesięcy 9,8 (4,6-15,1) p = 0,0009 n=22; Zmiana od danych wejściowych do 6 miesięcy 12,9 (7,1-18,7) p = 0,0002 n=18.</p> <p><u>BMI w stosunku do wieku</u><br/>Dane wejściowe (średnia, SD) 0,08 (0,7); Zmiana od danych wejściowych do 3 miesięcy 0,20 (0,04-0,06) p = 0,0141 n=22; Zmiana od danych wejściowych do 6 miesięcy 0,19 (-0,04-0,43) p = 0,1035 n=18.</p> <p><u>SwCL</u><br/>Dane wejściowe (średnia, SD) 105,7 (11,5); Zmiana od danych wejściowych do 3 miesięcy -58,7 (-67,8 -49,5) p = 0,0001 n=22.</p> | W populacji F/F i F/MF w wieku 6-11 lat po trzech oraz sześciu miesiącach terapia IVA/TEZ/ELX+IVA wiąże się z wyraźną korzyścią kliniczną dotyczącą czynności płuc, parametrów wzrostu oraz stężenia chlorku w pocie. |
| Nichols<br>2022<br>(PROMISE) | Badanie po zatwierdzeniu | ≥12 lat z przynajmniej jedną mutacją F508del | F/G ≥12 lat              | Zmiana zawartości chlorków w pocie od wartości wyjściowej do średniego pomiaru po IVA/TEZ/ELX+IVA (średnia po 1, 3 i 6 miesiącach terapii IVA/TEZ/ELX+IVA). | <p><u>SwCL</u><br/>G551D średnia 25,3 (22,02-66,58), n=34.</p>  | W populacji powyżej ≥12 lat z mutacją F/G551D terapia IVA/TEZ/ELX+IVA spowodowała spadek SwCL.  |

| Nazwa/<br>kod badania | Metodyka  |   |                           |  | Wyniki  | Wnioski  |
|-----------------------|---|---|---------------------------|--|---|--|
|                       | Typ badania   | Pacjenci  | Analizowana subpopulacja  | Sposób oceny   |   |  |
| Bower<br>2023         | Pięcioletnie badanie obserwacyjne oparte na rejestrze | Pacjenci chorzy na mukowiscydozę zarejestrowani w rejestrze amerykańskiej Fundacji Mukowiscydozy, 98,6% ≥12 lat | F/G i F/RF, 98,6% ≥12 lat | Porównano dane po rozpoczęciu leczenia IVA/TEZ/ELX+IVA z 5-letnim okresem przed leczeniem. | <p><u>PE<sub>x</sub></u></p> <p>F/RF 5 lat przed 0,44;<br/>4 lata przed 0,46;<br/>3 lata przed 0,4;<br/>2 lata przed 0,34;<br/>rok przed 0,36;<br/>rok po 0,15;<br/>2 lata po 0,14.</p> <p>F/G 5 lat przed 0,45;<br/>4 lata przed 0,50;<br/>3 lata przed 0,51;<br/>2 lata przed 0,59;<br/>rok przed 0,64;<br/>rok po 0,19;<br/>2 lata po 0,17.</p> <p><u>ppFEV<sub>1</sub></u></p> <p>F/RF 5 lat przed 74,9;<br/>4 lata przed 74,5;<br/>3 lata przed 74,6;<br/>2 lata przed 75,1;<br/>rok przed 74,8;<br/>rok po 77,1;<br/>2 lata po 77,0.</p> <p>F/G 5 lat przed 80,1;<br/>4 lata przed 78,8;<br/>3 lata przed 77,5;<br/>2 lata przed 76,6;<br/>rok przed 75,2;<br/>rok po 80,3;<br/>2 lata po 80,2.</p> | W populacji F/G oraz F/RF wartości dotyczące czynności płuc oraz zaostrzeń płucnych uległy poprawie po rozpoczęciu leczenia IVA/TEZ/ELX. |

| Nazwa/<br>kod bada<br>nia | Metodyka  |   |  |  | Wyniki  | Wnioski  |
|---------------------------|---|---|--|--|---|--|
|                           | Typ badania   | Pacjenci  | Analizowana subpopulacja   | Sposób oceny   |   |  |
| Urquhart<br>2024          | Retrospektywne badanie dzieci w wieku 6-11 lat rozpoczynających przyjmowanie terapii IVA/TEZ/ELX w przedziale czasowym od marca do końca kwietnia 2022 r. | Dzieci w wieku 6-11 lat chore na mukowiscydozę. | Dzieci w wieku 6-11 lat z mutacją kwalifikującą się do leczenia IVA/TEZ/ELX. | Wszystkie dane zostały wprowadzone do bazy danych (IBM SPSS Statistics for Windows Version 24, IBM Corp.). Wyniki przedstawiono jako średnią (SD), przy czym dla wszystkich analiz statystycznych istotność określono jako $p < 0,05$ . Do porównań między punktami czasowymi wykorzystano sparowane testy t i podano 95% przedziały ufności wokół różnic. | <p><u>LCI<sub>2,5</sub></u><br/>Przed terapią IVA/TEZ/ELX: 7,01 (1,14)<br/>Po podaniu IVA/TEZ/ELX: 6,31 (0,34)<br/>Średnia (95% CI): -0,7 (-1,4; 0),<br/>p=0,06</p> <p><u>LCI<sub>2,5</sub> z scores</u><br/>Przed terapią IVA/TEZ/ELX: 1,86 (3,30)<br/>Po podaniu IVA/TEZ/ELX: 0,29 (0,98)<br/>Średnia (95% CI): -1,6 (-3,4; 0,3),<br/>p=0,10</p> <p><u>ppFEV<sub>1</sub></u><br/>Przed terapią IVA/TEZ/ELX: 96,0 (13,1)<br/>Po podaniu IVA/TEZ/ELX: 99,1 (11,5)<br/>Średnia (95% CI): 3,1 (-1,8; 8,1),<br/>p=0,20</p> <p><u>FEV<sub>1</sub> (z scores)</u><br/>Przed terapią IVA/TEZ/ELX: -0,34 (1,16)<br/>Po podaniu IVA/TEZ/ELX: -0,08 (0,99)<br/>Średnia (95% CI): 0,26 (-0,21; 0,73),<br/>p=0,25</p> <p><u>ppFVC</u><br/>Przed terapią IVA/TEZ/ELX: 100,7 (12,5)<br/>Po podaniu IVA/TEZ/ELX: 100,5 (11,2)</p> | Odotowano trendy w kierunku poprawy LCI <sub>2,5</sub> po rozpoczęciu terapii IVA/TEZ/ELX w rzeczywistej populacji klinicznej. |



| Nazwa/<br>kod bada<br>nia | Metodyka    |          |                          |              | Wyniki  | Wnioski |
|---------------------------|-------------|----------|--------------------------|--------------|---|---------|
|                           | Typ badania | Pacjenci | Analizowana subpopulacja | Sposób oceny |   |         |
|                           |             |          |                          |              | <p>Średnia (95% CI): -0,2 (-4,7; 4,3), p=0,93</p> <p><u>FVC (z score)</u><br/> Przed terapią IVA/TEZ/ELX: 0,05 (0,96)<br/> Po podaniu IVA/TEZ/ELX: 0,03 (1,09)<br/> Średnia (95% CI): -0,02 (-0,42; 0,39), p=0,85</p> <p><u>BMI z scores</u><br/> Przed terapią IVA/TEZ/ELX: 0,61 (0,82)<br/> Po podaniu IVA/TEZ/ELX: 0,69 (0,76)<br/> Średnia (95% CI): 0,08 (-0,06, 0,21), p=0,23</p> |         |

BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); FEV - wymuszona objętość wydechowowa (ang. *forced expiratory volume*); FVC - wymuszona pojemność życiowa (ang. *forced vital capacity*); LCI - klirens płucny (ang. *lung clearance index*); pp - % wartości przewidywanej;

## 8 Dyskusja i ograniczenia

### 8.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania terapii skojarzonej Kaftrio® + Kalydeco® (iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów:

- w wieku od 2 do poniżej 6 lat z przynajmniej jedną mutacją F508del;
- w wieku od 6 do poniżej 12 lat z przynajmniej jedną mutacją F508del;
- od 12 roku życia z mutacją F508del na jednym allelu i mutacją inną niż F508del lub mutacją funkcji minimalnej (MF) na drugim allelu.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w porównaniu do iwakaftoru, lumakaftoru/iwakaftoru, tezakaftoru/iwakaftoru+iwakaftoru oraz SoC (dobór komparatorów zależy od wieku badanej populacji oraz genotypu mutacji).

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych Medline (przez Pubmed), Embase, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień, poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia, przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali ROB 2 wg Cochrane dla badań randomizowanych oraz skali NICE dla badań jednoramiennych. Porównanie przeprowadzono poprzez porównanie pośrednie, bezpośrednie oraz zestawienie wyników. Ocenę opracowań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR 2.

Do dnia 15.04.2024 roku w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor + iwakaftor, 5 prac pełnotekstowych opisujących próby kliniczne, 3 prace pełnotekstowe opisujące badania efektywności praktycznej oraz 3 pełnotekstowe opracowania wtórne. Ze względu na brak kontrolowanych badań dla części wnioskowanej populacji, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 3 prace pełnotekstowe opisujące próby kliniczne dla technologii opcjonalnych. W przypadku braku wyników dla ramienia komparatora, w analizie przedstawiono wyniki jedynie dla wnioskowanej technologii.

Porównanie przeprowadzono dla następujących punktów końcowych:

- zmiana stężenia chlorku w pocie,
- zmiana wskaźnika klirensu płucnego,
- zmiana wskaźnika BMI,
- zmiana wskaźnika BMI w stosunku do wieku,
- średnia zmiana elastazy-1 w kale,
- zmiana ppFEV1,

- zmiana w punktacji domeny oddechowej CFQ-R.

Analizowano również dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa wnioskowanej terapii.

Mukowiscydoza ma charakter postępujący, co oznacza, że jej nasilenie wzrasta wraz z wiekiem. Zatem młodszy pacjenci z mukowiscydozą, będący przedmiotem niniejszej analizy wykazują objawy, choć zwykle rzadziej i w mniejszym nasileniu w porównaniu do populacji w starszym wieku. Z tego powodu wpływ terapii na przebieg choroby poprzez ocenianie punkty końcowe istotne dla pacjenta można często zmierzyć jedynie w ograniczonym zakresie wiekowym (z reguły u starszych pacjentów). Mimo to w badaniu AURORA 2-5 i jego badaniu stanowiącym kontynuację AURORA 2-5 OLE wykazano istotne dla pacjenta działanie iwakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru + iwakaftoru u dzieci w wieku od 2 do 5 lat z mutacją F508del/MF. W oparciu o mechanizm działania iwakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru + iwakaftoru wyniki uzyskane u tych pacjentów można ostrożnie traktować jako wyniki dla pacjentów z mutacją F508del/bramkującą, mutacją F508del/RF lub F508del/inna.

Mimo braku danych specyficznych dla populacji F508del/inna, w oparciu o mechanizm działania iwakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru + iwakaftoru wyniki uzyskane u pacjentów z mutacją F508del/MF można konserwatywnie traktować, jako wyniki dla pacjentów z F508del/inna. Jest to uzasadnione faktem, że można oczekiwać, iż wpływ terapii iwakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru + iwakaftoru będzie co najmniej tak duży w populacji F/inna w porównaniu ze standardowym leczeniem, jak wykazano dla F508del/MF. Wynika to z faktu, że mutacje na drugim allelu mogą wykazywać pewne dodatkowe odpowiedzi na iwakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru + iwakaftoru w porównaniu z mutacją MF. Zatem mimo, że mutacje na drugim allelu mogą analogicznie do mutacji MF nie wykazywać odpowiedzi na iwakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru + iwakaftoru, to w rzeczywistości populacja F/inna jest mieszaną populacją, składającą się z nieznanego proporcji pacjentów, którzy powinni zareagować, analogicznie do pacjentów z F/MF oraz tych, którzy wykażą stosunkowo wyższą odpowiedź. Warto podkreślić, że w modelu czasu przeżycia pacjentów z mutacją F508del/MF oszacowano, że rozpoczęcie leczenia IVA/TEZ/ELX+IVA od drugiego roku życia, może wykazać korzyść w wysokości 37,3 dodatkowych lat życia w przypadku leczenia przez całe życie w porównaniu ze standardowym leczeniem przez całe życie. Wskazuje to, że leczenie iwakaftorem/tezakaftorem/eleksakaftorem + iwakaftorem może wydłużyć oczekiwaną długość życia pacjentów z mukowiscydozą w wieku od 2 do 5 lat z mutacją F508del/MF do poziomu porównywalnego z ogólną populacją. Wydłużenie oczekiwanej długości życia pacjentów z mutacją F508del/MF można przyjąć jako ostrożne oszacowanie oczekiwanej długości życia pacjentów z mutacją F508del/inna. W oparciu o możliwość przeniesienia głównych dodatkowych korzyści wynikających ze stosowania iwakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru + iwakaftoru wykazanego w badaniu dla pacjentów F/MF w wieku 2-5 lat, 6-11 lat oraz  $\geq 12$  lat, można wnioskować o korzyściach dla pacjentów F/inna. Ponieważ nie ma danych z badań dotyczących populacji pacjentów F/inna, nie można określić ilościowo dodatkowej korzyści, ale należy domniemywać, że korzyść ta będzie nie gorsza od tej obserwowanej dla populacji F/MF.

Zmniejszenie stężenia SwCl w populacjach leczonych CFTRm wiąże się z poprawą wyników klinicznych. Wyniki badań sugerują, że zmniejszenie stężenia SwCl jest klinicznym biomarkerem odpowiedzi na terapię modulatorem CFTR [Mayer-Hamblett 2022]. SwCl mierzono w badaniach klinicznych CFTRm we wszystkich grupach wiekowych. Zmniejszenie



SwCl wykryte w populacjach pediatrycznych stanowi bezpośredni wskaźnik poprawy ogólnoustrojowej funkcji CFTR. Jak pokazano na Rys. 8, niezależnie od wieku i genotypów ocenianych w badaniach klinicznych konsekwentnie zgłaszano znaczne zmniejszenie poziomów SwCl u pacjentów leczonych IVA/TEZ/ELX+IVA. Dane te dostarczają bezpośrednich dowodów na to, że IVA/TEZ/ELX+IVA skutecznie moduluje ilość i funkcję białka CFTR na powierzchni komórki, eliminując w ten sposób podstawową przyczynę mukowiscydozy. Dowody te podkreślają spójny efekt terapeutyczny IVA/TEZ/ELX+IVA, który wykazano we wszystkich grupach wiekowych. Tym samym, argumenty kliniczne za dostępnością IVA/TEZ/ELX+IVA dla pacjentów w wieku  $\geq 2$  lat, mając na uwadze konieczność kliniczną leczenia tak wcześnie, jak to jest możliwe, tak, aby zmniejszyć narażenie pacjentów na upośledzoną funkcję CFTR i wynikające z niej postępujące uszkodzenie płuc, są przekonujące.[Balfour-Lynn 2022, Bell 2020, Cohen-Cymbarknoh 2011, Rubin 2019]

**Rys. 8. Średnia bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie (SwCl) od wartości początkowej do 24. tygodnia, stratyfikowana według wieku i genotypu, pełny zestaw analiz.**



- Pełny zestaw analiz: Wszyscy włączeni lub randomizowani pacjenci, którzy są nosicielami odpowiedniej mutacji allelu CFTR i otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku. We wszystkich badaniach FAS definiuje się tak samo.
- W badaniu 445-111 uczestniczyli pacjenci z mukowiscydozą o genotypie F/F, F/MF w wieku 2-5 lat; W badaniu 445-106 uczestniczyli pacjenci F/F, F/MF w wieku 6-11 lat; W badaniu 445-116 uczestniczyli pacjenci z F/MF w wieku 6-11 lat; W badaniu 445-102 uczestniczyli pacjenci z F/MF w wieku powyżej 12 lat. Schematy dawkowania leku zebrano na podstawie wszystkich badań.
- Wartość wyjściową definiuje się jako najnowszy, niebrakujący pomiar (zaplanowany lub nieplanowany) zebrany przed pierwszą dawką badanego leku. Wartość wyjściowa jest zdefiniowana tak samo dla wszystkich badań.
- Wartości chlorku potu (SwCl) podczas każdej wizyty opierają się na uśrednionych pomiarach dla lewego i prawego ramienia. Oblicza się to w ten sam sposób we wszystkich badaniach.

## 8.2 Zidentyfikowane ograniczenia

Spośród ograniczeń analizy należy przede wszystkim wymienić następujące:

- Brak danych klinicznych dla części wnioskowanej populacji - nie zidentyfikowano badań dla populacji:
  - pacjentów z mutacją F/MF, F/G, F/RF i F/inna w wieku 2-5 lat,
  - pacjentów z mutacją F/G, F/RF i F/inna w wieku 6-11 lat,
  - pacjentów z mutacją F/inna w wieku  $\geq 12$  lat.
- Brak badań klinicznych pozwalających na bezpośrednie porównanie:
  - IVA/TEZ/ELX+IVA vs LUM/IVA w populacji F/F w wieku 2-5 lat.
  - IVA/TEZ/ELX+IVA vs SoC w populacji F/RF w wieku 2-5 lat.
  - IVA/TEZ/ELX+IVA vs IVA/TEZ+IVA w populacji F/F w wieku 6-11 lat.
- W populacji w wieku 2-5 lat oraz 6-11 lat z mutacją F/G, F/RF ze względu na brak badań w tej kategorii wiekowej, posłużono się danymi dla populacji starszej ( $\geq 12$  lat).
- W populacji w wieku 2-5 lat z mutacją F/MF ze względu na brak badań w tej kategorii wiekowej dla komparatorów, przedstawiono jedynie wyniki dla wnioskowanej technologii.
- Dane dotyczące skuteczności leczenia przedstawiono dla następujących punktów końcowych:
  - Populacja w wieku 2-5 lat:
    - Mutacja F/F lub F/MF:
      - wskaźnik PEx
      - zmiana BMI
      - zmiana stężenia elastazy-1 w kale
    - Mutacja F/F:
      - Zmiana stężenia chlorku w pocie
      - zmiana wskaźnika klirensu płucnego  $LCl_{2,5}$
    - Mutacja F/MF
      - zmiana stężenia chlorku w pocie
      - zmiana wskaźnika klirensu płucnego  $LCl_{2,5}$
  - Populacja w wieku 6-11 lat:
    - Mutacja F/F
      - zmiana stężenia chlorku w pocie
      - ppFEV1

- zmiana wskaźnika klirensu płucnego  $LCl_{2,5}$
- BMI
- CFQ-R
- Mutacja F/MF
  - zmiana stężenia chlorku w pocie
  - ppFEV1
  - zmiana wskaźnika klirensu płucnego  $LCl_{2,5}$
  - CFQ-R
- Populacja w wieku  $\geq 12$  lat:
  - Mutacja F/RF
    - zmiana stężenia chlorku w pocie
    - ppFEV1
    - CFQ-R
  - Mutacja F/G
    - zmiana stężenia chlorku w pocie
    - ppFEV1
    - CFQ-R

## 8.3 Wyniki innych analiz

W toku przeszukiwania baz danych tj. Medline, Embase i The Cochrane Library zidentyfikowano 3 opracowania wtórne spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy. Zidentyfikowane opracowania wtórne wykazały, iż terapia IVA/TEZ/ELX+IVA wiąże się z wyraźną korzyścią kliniczną dotyczącą czynności płuc, stężenia chlorku w pocie oraz wskaźnika klirensu płucnego. Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA wpływa również na poprawę wyniku domeny oddechowej CFQ-R.

Skuteczność IVA/TEZ/ELX+IVA u dzieci w wieku od 2 do 5 lat była drugorzędym celem części B badania AURORA 2-5. Wyniki zaobserwowane w badaniu dodatkowo potwierdziły korzyści ze stosowania IVA/TEZ/ELX+IVA u pacjentów z mukowiscydozą w wieku od 2 do 5 lat. CHMP (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) EMA zgodził się, że do oceny danych klinicznych w tak młodej populacji można zastosować koncepcje częściowej ekstrapolacji danych z populacji w starszym wieku.

Koncepcja oparta jest na poniższych argumentach:

- 1) podobieństwie podstawowej patofizjologii dorosłych pacjentów z mukowiscydozą i pacjentów pediatrycznych,
- 2) fakcie, że ekspozycje farmakokinetyczne u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat mieściły się w zakresie obserwowanym u osób w wieku  $\geq 18$  lat,



3) efekcie, że poziom SwCl był podobny do starszej grupy wiekowej; skuteczność u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat można częściowo ekstrapolować na podstawie danych z badań fazy 3 u pacjentów z mukowiscydozą w wieku  $\geq 6$  lat.

Rozszerzenie wskazania na dzieci w wieku od 2 do 5 lat opiera się na zasadzie częściowej ekstrapolacji danych dla dorosłych i młodzieży na pacjentów pediatrycznych i zostało zaakceptowane w przypadku rozszerzenia wskazania leku Kaftrio na pacjentów z mukowiscydozą w wieku od 6 do 11 lat oraz leku Symkevi (TEZ/IVA).

Zgodnie z zasadami opisanymi w ICH E-16 (Międzynarodowa Rada ds. Harmonizacji), ekstrapolacja skuteczności z dorosłych na młodszą populację w oparciu o porównywalne ekspozycje farmakokinetyki i bezpieczeństwo jest dopuszczalna, ponieważ proces chorobowy u pacjentów z mukowiscydozą we wszystkich grupach wiekowych wynika ze wspólnej etiologii dysfunkcyjnego białka CFTR, które jest celem IVA/TEZ/ELX. Uszkodzenie kanałów chlorkowych występuje już przy urodzeniu. Ponieważ IVA/TEZ/ELX+IVA jest ukierunkowany na dysfunkcyjny CFTR, oczekuje się, że wyniki terapii będą porównywalne w młodszym grupach wiekowych w porównaniu z dorosłymi, co zostanie wykazane przy podobnym zmniejszeniu farmakodynamicznego parametru chlorku potu. Ekstrapolacja skuteczności jest również poparta wcześniej wykazaną skutecznością w kontrolowanych badaniach osób z mukowiscydozą w wieku od 6 do 11 lat leczonych innymi modulatorami CFTR (LUM/IVA i TEZ/IVA), która była porównywalna z efektem obserwowanym u dorosłych. Uzasadnieniem takiego podejścia do rejestracji wnioskowanej technologii w populacji pediatrycznej jest dokument EMA (EMA/189724/2018), który opisuje wymagania dotyczące stosowania (częściowej) ekstrapolacji tj. potwierdzeniu dawki w badaniu farmakokinetyki u dzieci oraz pomostowych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności u dzieci. Dane dotyczące farmakokinetyki (ekspozycji) Kaftrio w poszczególnych grupach wiekowych zestawiono w aneksie 13.

## 8.4 Siła dowodów

W trakcie przeszukiwania baz danych zidentyfikowano cztery randomizowane badania kliniczne odpowiadające ocenianej technologii medycznej. Dwa spośród nich to badania bezpośrednio porównujące terapię IVA/TEZ/ELX+IVA z jedną z technologii opcjonalnych. Dodatkowo odnaleziono badania jednoramienne przedstawiające korzyści kliniczne oraz bezpieczeństwo terapii skojarzonej iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor+iwakaftor w populacji docelowej. W sytuacji braku możliwości wykonania porównania pośredniego, w niniejszej analizie zestawiono wyłącznie wyniki dla odpowiednich ramion z rozpatrywanych badań.

Badania kliniczne dotyczące populacji w wieku 2-5 lat, niezależnie od rodzaju rozpatrywanych mutacji genu CFTR cechowały się niską wiarygodnością zgodnie z metodologią oceny badań klinicznych. Przyczynił się do tego przede wszystkim brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję medyczną z technologiami opcjonalnymi. Natomiast przedstawione w analizie porównanie pośrednie w subpopulacji z mutacją rezydualną, z zasady ocenia się jako nisko wiarygodne.

W odniesieniu do badań dotyczących populacji w wieku 6-11 lat, siłę dowodów naukowych oceniono jako niską (dla subpopulacji F/F), umiarkowaną (dla subpopulacji F/MF) oraz wysoką (dla subpopulacji F/RF oraz F/G).

Natomiast w odniesieniu do badań dla populacji w wieku od 12 r.ż. siłę dowodów naukowych włączonych do niniejszej analizy oceniono jako umiarkowaną (dla porównania z TEZ/IVA+IVA) oraz wysoką (dla porównania z IVA).

Ocenę siły dowodów zgodnie ze skalą GRADE przedstawiono w Tab. 56.

Tab. 56. Ocena siły dowodów w skali GRADE.









| Punkt końcowy  | Ocena jakości dowodów |                              |                 |                                   |                 |                       |                                       | Podsumowanie wyników  |                       |                        |
|--|-----------------------|------------------------------|-----------------|-----------------------------------|-----------------|-----------------------|---------------------------------------|---|-----------------------|------------------------|
|  | Liczba badań (rodzaj) | Ryzyko błędu systematycznego | Niespójność     | Bezpośredniość                    | Brak precyzji   | Błąd publikacji       | Czynniki podwyższające jakość dowodów | Wyniki:   | Waga punktu końcowego | Jakość dowodów ogółem  |
| <b>Populacja F/F 2-5 lat, IVA/TEZ/ELX+IVA vs LUM/IVA</b>                       |                       |                              |                 |                                   |                 |                       |                                       |   |                       |                        |
| SwCl   | 2 (jednora mienne)    | Nie dotyczy (0)              | Nie dotyczy (0) | Brak porównania head to head (-1) | Nie dotyczy (0) | Nie zaobserwowano (0) | Brak (0)                              | IVA/TEZ/ELX+IVA: -70,0 (95%CI: -75,4; -64,5) mmol/l<br>LUM/IVA: -31,7 (95%CI: -35,7; -27,6) mmol/l      | Wysoka (6)            | ⊕○○○<br>(bardzo niska) |
| LCl <sub>2,5</sub>   | 2 (jednora mienne)    | Nie dotyczy (0)              | Nie dotyczy (0) | Brak porównania head to head (-1) | Nie dotyczy (0) | Nie zaobserwowano (0) | Brak (0)                              | IVA/TEV/ELX+IVA: -0,89 (95%CI: -1,15; -0,63) jednostek<br>LUM/IVA: -0,58 (95%CI: -1,17; 0,02) jednostek | Krytyczna (8)         | ⊕○○○<br>(bardzo niska) |
| <b>Populacja F/MF 2-5 lat, IVA/TEZ/ELX+IVA (brak danych komparatora)</b>       |                       |                              |                 |                                   |                 |                       |                                       |   |                       |                        |
| SwCl   | 1 (jednora mienne)    | Nie dotyczy (0)              | Nie dotyczy (0) | Brak porównania head to head (-1) | Nie dotyczy (0) | Nie zaobserwowano (0) | Brak (0)                              | -52,6 (95%CI: -56,9; -48,4) mmol/l  | Wysoka (6)            | ⊕○○○<br>(bardzo niska) |
| LCl <sub>2,5</sub>   | 1 (jednora mienne)    | Nie dotyczy (0)              | Nie dotyczy (0) | Brak porównania head to head (-1) | Nie dotyczy (0) | Nie zaobserwowano (0) | Brak (0)                              | -0,82 (95%CI: -1,06; -0,57) jednostek   | Krytyczna (8)         | ⊕○○○<br>(bardzo niska) |
| <b>Populacja F/F i F/MF 2-5 lat, IVA/TEZ/ELX+IVA (brak danych komparatora)</b> |                       |                              |                 |                                   |                 |                       |                                       |   |                       |                        |
| PEX  | 1 (jednora mienne)    | Nie dotyczy (0)              | Nie dotyczy (0) | Brak porównania head to head (-1) | Nie dotyczy (0) | Nie zaobserwowano (0) | Brak (0)                              | 0,32 epizodów/rok   | Krytyczna (7)         | ⊕○○○<br>(bardzo niska) |
| AEs ogółem   | 1 (jednora mienne)    | Nie dotyczy (0)              | Nie dotyczy (0) | Brak porównania head to head (-1) | Nie dotyczy (0) | Nie zaobserwowano (0) | Brak (0)                              | 74 (98,7%)  | Wysoka (6)            | ⊕○○○<br>(bardzo niska) |
| Poważne AEs  | 1 (jednora mienne)    | Nie dotyczy (0)              | Nie dotyczy (0) | Brak porównania head to head (-1) | Nie dotyczy (0) | Nie zaobserwowano (0) | Brak (0)                              | 2 (2,7%)  | Krytyczna (7)         | ⊕○○○<br>(bardzo niska) |



| Punkt końcowy  | Ocena jakości dowodów       |  |                     |                                   |                           |                       |                                       | Podsumowanie wyników  |                       |                        |
|--|-----------------------------|--|---------------------|-----------------------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------------------------|---|-----------------------|------------------------|
|  | Liczba badań (rodzaj)       | Ryzyko błędu systematycznego   | Niespójność         | Bezpośredniość                    | Brak precyzji             | Błąd publikacji       | Czynniki podwyższające jakość dowodów | Wyniki:   | Waga punktu końcowego | Jakość dowodów ogółem  |
| <b>Populacja F/RF 2-5 lat , IVA/TEZ/ELX+IVA vs SoC</b>         |                             |  |                     |                                   |                           |                       |                                       |   |                       |                        |
| ppFEV1   | 2 (RCT)                     | Brak ograniczeń (0)  | Brak ograniczeń (0) | Brak porównania head to head (-1) | Pewne braki precyzji (-1) | Nie zaobserwowano (0) | Brak (0)                              | 8,7 (95%CI: 6,8; 10,5) punktów procentowych   | Krytyczna (8)         | ⊕○○○<br>(bardzo niska) |
| SwCl   | 2 (RCT)                     | Brak ograniczeń (0)  | Brak ograniczeń (0) | Brak porównania head to head (-1) | Pewne braki precyzji (-1) | Nie zaobserwowano (0) | Brak (0)                              | -33,6 (95%CI: -37,8; -29,3) mmol/l  | Wysoka (6)            | ⊕○○○<br>(bardzo niska) |
| CFQ-R  | 2 (RCT)                     | Brak ograniczeń (0)  | Brak ograniczeń (0) | Brak porównania head to head (-1) | Pewne braki precyzji (-1) | Nie zaobserwowano (0) | Brak (0)                              | 20,1 (95%CI: 14,8; 25,4) punktów  | Krytyczna (7)         | ⊕○○○<br>(bardzo niska) |
| AEs ogółem   | 2 (RCT)                     | Brak ograniczeń (0)  | Brak ograniczeń (0) | Brak porównania head to head (-1) | Pewne braki precyzji (-1) | Nie zaobserwowano (0) | Brak (0)                              | IVA/TEZ/ELX+IVA: 88 (66,7%)<br>SoC: 126 (77,8%)   | Wysoka (6)            | ⊕○○○<br>(bardzo niska) |
| Poważne AEs  | 2 (RCT)                     | Brak ograniczeń (0)  | Brak ograniczeń (0) | Brak porównania head to head (-1) | Pewne braki precyzji (-1) | Nie zaobserwowano (0) | Brak (0)                              | IVA/TEZ/ELX+IVA: 5 (3,8%)<br>SoC: 14 (8,6%)   | Krytyczna (7)         | ⊕○○○<br>(bardzo niska) |
| <b>Populacja F/F 6-11 lat , IVA/TEZ/ELX+IVA vs IVA/TEZ+IVA</b> |                             |  |                     |                                   |                           |                       |                                       |   |                       |                        |
| ppFEV1   | 1 (RCT), 1 (jednora mienne) | Pierwsze badanie - nie dotyczy, drugie badanie - brak ograniczeń (0) | Brak ograniczeń (0) | Brak porównania head to head (-1) | Pewne braki precyzji (-1) | Nie zaobserwowano (0) | Brak (0)                              | IVA/TEZ/ELX+IVA: 11,2 (95%CI: 7,2; 15,2)<br>IVA/TEZ+IVA: 3,2 (95%CI: 0,44; 5,96)                            | Krytyczna (8)         | ⊕○○○<br>(bardzo niska) |
| SwCl   | 1 (RCT), 1 (jednora mienne) | Pierwsze badanie - nie dotyczy, drugie badanie - brak ograniczeń (0) | Brak ograniczeń (0) | Brak porównania head to head (-1) | Pewne braki precyzji (-1) | Nie zaobserwowano (0) | Brak (0)                              | IVA/TEZ/ELX+IVA: -70,4 (95%CI: -75,6; -65,3) mmol/l<br>IVA/TEZ+IVA: -12,9 (95%CI: -15,87; -9,93) mmol/l     | Wysoka (6)            | ⊕○○○<br>(bardzo niska) |
| LCI <sub>2,5</sub>   | 1 (RCT), 1 (jednora mienne) | Pierwsze badanie - nie dotyczy, drugie badanie - brak ograniczeń (0) | Brak ograniczeń (0) | Brak porównania head to head (-1) | Pewne braki precyzji (-1) | Nie zaobserwowano (0) | Brak (0)                              | IVA/TEZ/ELX+IVA: -1,64 (95%CI: -2,34; -0,94) jednostek<br>IVA/TEZ+IVA: -0,56 (95%CI: -0,92; -0,2) jednostek | Krytyczna (8)         | ⊕○○○<br>(bardzo niska) |

| Punkt końcowy   | Ocena jakości dowodów                |   |                           |   |                                     |                             |                                       | Podsumowanie wyników   |                       |                            |
|---|--------------------------------------|---|---------------------------|---|-------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|--|-----------------------|----------------------------|
|   | Liczba badań (rodzaj)                | Ryzyko błędu systematycznego  | Niespójność               | Bezpośredniość                          | Brak precyzji                       | Błąd publikacji             | Czynniki podwyższające jakość dowodów | Wyniki:  | Waga punktu końcowego | Jakość dowodów ogółem      |
| CFQ-R   | 1 (RCT),<br>1 (jednora<br>mienne)    | Pierwsze badanie -<br>nie dotyczy, drugie<br>badanie - brak<br>ograniczeń (0) | Brak<br>ograniczeń<br>(0) | Brak porównania<br>head to head<br>(-1) | Pewne<br>braki<br>precyzji (-<br>1) | Nie<br>zaobserwowano<br>(0) | Brak (0)                              | IVA/TEZ/ELX+IVA: 7,0 (95%CI: 3,9;<br>10,1) punktów<br>IVA/TEZ+IVA: 2,0 (95%CI: -1,63; 5,63)<br>punktów | Krytyczna (7)         | ⊕○○○○<br>(bardzo<br>niska) |
| <b>Populacja F/F i F/MF 6-11 lat , IVA/TEZ/ELX+IVA vs IVA/TEZ+IVA</b> |                                      |   |                           |   |                                     |                             |                                       |  |                       |                            |
| AEs<br>ogółem   | 1 (RCT),<br>1<br>(jednora<br>mienne) | Pierwsze badanie -<br>nie dotyczy, drugie<br>badanie - brak<br>ograniczeń (0) | Brak<br>ograniczeń<br>(0) | Brak porównania<br>head to head<br>(-1) | Pewne<br>braki<br>precyzji (-<br>1) | Nie<br>zaobserwowano<br>(0) | Brak (0)                              | IVA/TEZ/ELX+IVA: 65 (98,5%)<br>IVA/TEZ+IVA: 41 (75,9%)   | Wysoka (6)            | ⊕○○○○<br>(bardzo<br>niska) |
| Poważne<br>AEs  | 1 (RCT),<br>1<br>(jednora<br>mienne) | Pierwsze badanie -<br>nie dotyczy, drugie<br>badanie - brak<br>ograniczeń (0) | Brak<br>ograniczeń<br>(0) | Brak porównania<br>head to head<br>(-1) | Pewne<br>braki<br>precyzji (-<br>1) | Nie<br>zaobserwowano<br>(0) | Brak (0)                              | IVA/TEZ/ELX+IVA: 1 (1,5%)<br>IVA/TEZ+IVA: 0 (0%)   | Krytyczna (7)         | ⊕○○○○<br>(bardzo<br>niska) |
| <b>Populacja F/MF 6-11 lat , IVA/TEZ/ELX+IVA vs SoC</b>               |                                      |   |                           |   |                                     |                             |                                       |  |                       |                            |
| ppFEV1  | 1 (RCT)                              | Brak ograniczeń (0)   | Brak<br>ograniczeń<br>(0) | Brak ograniczeń<br>(0)                  | Pewne<br>braki<br>precyzji (-<br>1) | Nie<br>zaobserwowano<br>(0) | Brak (0)                              | 11,0 (95%CI: 6,9; 15,1) punktów<br>procentowych  | Krytyczna (8)         | ⊕⊕⊕○○<br>(umiarkowan<br>a) |
| SwCl  | 1 (RCT)                              | Brak ograniczeń (0)   | Brak<br>ograniczeń<br>(0) | Brak ograniczeń<br>(0)                  | Pewne<br>braki<br>precyzji (-<br>1) | Nie<br>zaobserwowano<br>(0) | Brak (0)                              | -51,2 (95%CI: -55,3; -47,1) mmol/l   | Wysoka (6)            | ⊕⊕⊕○○<br>(umiarkowan<br>a) |
| LCI <sub>2,5</sub>  | 1 (RCT)                              | Brak ograniczeń (0)   | Brak<br>ograniczeń<br>(0) | Brak ograniczeń<br>(0)                  | Nie<br>zaobserwo<br>wano (0)        | Nie<br>zaobserwowano<br>(0) | Brak (0)                              | -2,26 (95%CI: -2,71; -1,81) jednostek  | Krytyczna (8)         | ⊕⊕⊕⊕○<br>(wysoka)          |
| CFQ-R   | 1 (RCT)                              | Brak ograniczeń (0)   | Brak<br>ograniczeń<br>(0) | Brak ograniczeń<br>(0)                  | Pewne<br>braki<br>precyzji (-<br>1) | Nie<br>zaobserwowano<br>(0) | Brak (0)                              | 5,5 (95%CI: 1,0; 10,0) punktów   | Krytyczna (7)         | ⊕⊕⊕○○<br>(umiarkowan<br>a) |
| AEs<br>ogółem   | 1 (RCT)                              | Brak ograniczeń (0)   | Brak<br>ograniczeń<br>(0) | Brak ograniczeń<br>(0)                  | Pewne<br>braki<br>precyzji (-<br>1) | Nie<br>zaobserwowano<br>(0) | Brak (0)                              | RR = 0,86 (95%CI: 0,74; 0,99)  | Wysoka (6)            | ⊕⊕⊕○○<br>(umiarkowan<br>a) |



| Punkt końcowy   | Ocena jakości dowodów |                              |                     |                     |                           |                       |                                       | Podsumowanie wyników   |                       |  |
|---|-----------------------|------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------------------------|--|-----------------------|--|
|   | Liczba badań (rodzaj) | Ryzyko błędu systematycznego | Niespójność         | Bezpośredniość      | Brak precyzji             | Błąd publikacji       | Czynniki podwyższające jakość dowodów | Wyniki:  | Waga punktu końcowego | Jakość dowodów ogółem  |
| Poważne AEs   | 1 (RCT)               | Brak ograniczeń (0)          | Brak ograniczeń (0) | Brak ograniczeń (0) | Pewne braki precyzji (-1) | Nie zaobserwowano (0) | Brak (0)                              | RR = 0,45 (95%CI: 0,15; 1,39)                                  | Krytyczna (7)         | <br>(umiarkowana)   |
| <b>Populacja F/RF ≥ 12 lat , IVA/TEZ/ELX+IVA vs IVA/TEZ+IVA</b>                 |                       |                              |                     |                     |                           |                       |                                       |  |                       |  |
| ppFEV1  | 1 (RCT)               | Brak ograniczeń (0)          | Brak ograniczeń (0) | Brak ograniczeń (0) | Nie zaobserwowano (0)     | Nie zaobserwowano (0) | Brak (0)                              | 2,0 (95%CI: 0,5; 3,4) punktów procentowych                     | Krytyczna (8)         | <br>(wysoka)        |
| SwCl  | 1 (RCT)               | Brak ograniczeń (0)          | Brak ograniczeń (0) | Brak ograniczeń (0) | Pewne braki precyzji (-1) | Nie zaobserwowano (0) | Brak (0)                              | -24,8 (95%CI: -28,4; -21,2) mmol/l                             | Wysoka (6)            | <br>(umiarkowana)   |
| CFQ-R   | 1 (RCT)               | Brak ograniczeń (0)          | Brak ograniczeń (0) | Brak ograniczeń (0) | Pewne braki precyzji (-1) | Nie zaobserwowano (0) | Brak (0)                              | 8,5 (95%CI: 4,0; 13,1) punktów                                 | Krytyczna (7)         | <br>(umiarkowana)   |
| <b>Populacja F/G ≥ 12 lat , IVA/TEZ/ELX+IVA vs IVA</b>                          |                       |                              |                     |                     |                           |                       |                                       |  |                       |  |
| ppFEV1  | 1 (RCT)               | Brak ograniczeń (0)          | Brak ograniczeń (0) | Brak ograniczeń (0) | Nie zaobserwowano (0)     | Nie zaobserwowano (0) | Brak (0)                              | 5,8 (95%CI: 3,5; 8,0) punktów procentowych                     | Krytyczna (8)         | <br>(wysoka)        |
| SwCl  | 1 (RCT)               | Brak ograniczeń (0)          | Brak ograniczeń (0) | Brak ograniczeń (0) | Pewne braki precyzji (-1) | Nie zaobserwowano (0) | Brak (0)                              | -20,0 (95%CI: -25,4; -14,6) mmol/l                             | Wysoka (6)            | <br>(umiarkowana)   |
| CFQ-R   | 1 (RCT)               | Brak ograniczeń (0)          | Brak ograniczeń (0) | Brak ograniczeń (0) | Pewne braki precyzji (-1) | Nie zaobserwowano (0) | Brak (0)                              | 8,9 (95%CI: 3,8; 14,0) punktów                                 | Krytyczna (7)         | <br>(umiarkowana) |
| <b>Populacja F/G lub F/RF ≥ 12 lat , IVA/TEZ/ELX+IVA vs IVA lub IVA/TEZ+IVA</b> |                       |                              |                     |                     |                           |                       |                                       |  |                       |  |
| AEs ogółem  | 1 (RCT)               | Brak ograniczeń (0)          | Brak ograniczeń (0) | Brak ograniczeń (0) | Pewne braki precyzji (-1) | Nie zaobserwowano (0) | Brak (0)                              | IVA/TEZ/ELX+IVA: 88 (66,7%)<br>IVA/TEZ+IVA lub IVA: 83 (65,9%) | Wysoka (6)            | <br>(umiarkowana) |



| Punkt końcowy | Ocena jakości dowodów |                              |                     |                     |                           |                       |                                       | Podsumowanie wyników  |                       |                       |
|---------------|-----------------------|------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------------------------|---|-----------------------|-----------------------|
|               | Liczba badań (rodzaj) | Ryzyko błędu systematycznego | Niespójność         | Bezpośredniość      | Brak precyzji             | Błąd publikacji       | Czynniki podwyższające jakość dowodów | Wyniki:   | Waga punktu końcowego | Jakość dowodów ogółem |
| Poważne AEs   | 1 (RCT)               | Brak ograniczeń (0)          | Brak ograniczeń (0) | Brak ograniczeń (0) | Pewne braki precyzji (-1) | Nie zaobserwowano (0) | Brak (0)                              | IVA/TEZ/ELX+IVA: 5 (3,8%)<br>IVA/TEZ+IVA lub IVA: 11 (8,7%) | Krytyczna (7)         | ⊕⊕⊕⊕<br>(umiarkowana) |

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); AEs- zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); SwCl - stężenia chlorku w pocie; LCl<sub>2.5</sub> - wskaźnik klirensu płucnego; CFQ-R - punktacja domeny oddechowej zmienionego kwestionariusza dotyczącego mukowiscydozy (ang. *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised Application*); PEx - zaostrzenia płucne (ang. *pulmonary exacerbation*); ppFEV1 - Procent przewidywanej natężonej objętości wydechowej (ang. *Percent predicted forced expiratory volume*).

## 9 Wnioski

Dostępne dowody naukowe - badania RCT, badania jednoramienne i porównanie pośrednie, wskazują na wyższą skuteczność terapii Kaftrio® + Kalydeco® we wnioskowanej populacji w porównaniu z leczeniem iwakaftorem, lumakaforem/iwakaftorem, tezakaftorem/iwakaftorem + iwakaftor lub SoC, przy zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa. 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 poprawy jakości życia (wynik w domenie oddechowej kwestionariusza CFQ-R) i zmniejszenia częstości zaostrzeń płucnych, jak również w zakresie wiarygodnych, istotnych predyktorów śmiertelności - poprawy czynności płuc wyrażonej zwiększeniem wartości ppFEV1. Stosowanie terapii trójskładnikowej prowadziło ponadto do istotnego obniżenia stężenia jonów chlorkowych w pocie. Leczenie IVA/TEZ/ELX+IVA doprowadziło do poprawy wskaźnika klirensu płucnego. Analizowane badania wykazały utrzymywanie się efektu terapeutycznego w czasie.

# Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

## Identyfikacja opracowań pierwotnych

Tab. 57. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 15.04.2024 r.

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe  | Wynik     |
|-------------------------|---|-----------|
| #1                      | "Cystic Fibrosis"[Mesh]   | 40 676    |
| #2                      | Cystic Fibrosis [text word]                                     | 59 235    |
| #3                      | Mucoviscidosis [text word]                                      | 1 445     |
| #4                      | Pulmonary Cystic Fibrosis [text word]                           | 30        |
| #5                      | Pancreatic Cystic Fibrosis [text word]                          | 352       |
| #6                      | Pancreas Fibrocystic Disease* [text word]                       | 3         |
| #7                      | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6                                | 59 319    |
| #8                      | Elexacaftor, ivacaftor, tezacaftor drug combination [text word] | 38        |
| #9                      | "elexacaftor" [Supplementary Concept]                           | 243       |
| #10                     | elexacaftor [text word]   | 559       |
| #11                     | #9 OR #10   | 559       |
| #12                     | "ivacaftor" [Supplementary Concept]                             | 854       |
| #13                     | ivacaftor [text word]   | 1 506     |
| #14                     | #12 OR #13  | 1 506     |
| #15                     | tezacaftor [Supplementary Concept]                              | 293       |
| #16                     | tezacaftor [text word]  | 672       |
| #17                     | #15 OR #16  | 672       |
| #18                     | #11 AND #14 AND #17   | 546       |
| #19                     | #8 OR #18   | 546       |
| #20                     | #7 AND #19  | 532       |
| #21                     | "lumacaftor" [Supplementary Concept]                            | 259       |
| #22                     | lumacaftor [text word]  | 594       |
| #23                     | #21 OR #22  | 594       |
| #24                     | tezacaftor, ivacaftor drug combination [text word]              | 32        |
| #25                     | Lumacaftor, ivacaftor drug combination [text word]              | 136       |
| #26                     | #17 OR #14 OR #23 OR #24 OR #25                                 | 1 649     |
| #27                     | #26 AND #7  | 1 569     |
| #28                     | #20 AND #27   | 532       |
| #29                     | "Randomized Controlled Trial" [Publication Type]                | 611 949   |
| #30                     | "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]                  | 702 541   |
| #31                     | randomized [text word]  | 1 064 847 |
| #32                     | "Random Allocation"[Mesh]                                       | 107 090   |



| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe                         | Wynik     |
|-------------------------|--|-----------|
| #33                     | controlled [text word]                 | 1 585 223 |
| #34                     | open-label [text word]                 | 58 278    |
| #35                     | #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 | 1 833 372 |
| #36                     | #28 AND #35                            | 39        |

**Tab. 58. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 15.04.2024 r.**

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe                                       | Wynik |
|-------------------------|--|-------|
| #1                      | MeSH descriptor: [Cystic Fibrosis] explode all trees | 2 375 |
| #2                      | Cystic Fibrosis                                      | 6 995 |
| #3                      | mucoviscidosis                                       | 62    |
| #4                      | Pulmonary Cystic Fibrosis                            | 2 255 |
| #5                      | Pancreatic Cystic Fibrosis                           | 510   |
| #6                      | Pancreas Fibrocystic Disease*                        | 12    |
| #7                      | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6                     | 7 009 |
| #8                      | Elexacaftor, ivacaftor, tezacaftor drug combination  | 36    |
| #9                      | Elexacaftor  | 88    |
| #10                     | Ivacaftor  | 507   |
| #11                     | Tezacaftor   | 183   |
| #12                     | #9 AND #10 AND #11                                   | 88    |
| #13                     | #8 OR #12  | 88    |
| #14                     | #7 AND #13   | 88    |

**Tab. 59. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 15.04.2024 r.**

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe  | Wynik   |
|-------------------------|---|---------|
| #1                      | 'cystic fibrosis'/exp OR 'cystic fibrosis'            | 112 077 |
| #2                      | 'mucoviscidosis'                                      | 1 680   |
| #3                      | 'pulmonary cystic fibrosis'                           | 60      |
| #4                      | 'pancreatic cystic fibrosis'                          | 227     |
| #5                      | 'pancreas fibrocystic disease**'                      | 4       |
| #6                      | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5                            | 112 220 |
| #7                      | 'elexacaftor, Ivacaftor, tezacaftor drug combination' | 1       |
| #8                      | 'elexacaftor'   | 2 039   |
| #9                      | 'elexacaftor plus ivacaftor plus tezacaftor'          | 1 599   |
| #10                     | 'ivacaftor'   | 5 600   |
| #11                     | 'tezacaftor'  | 2 600   |
| #12                     | #8 AND #10 AND #11                                    | 1 975   |

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe   | Wynik |
|-------------------------|--|-------|
| #13                     | #7 OR #9 OR #12  | 1 975 |
| #14                     | #6 AND #13   | 1 941 |
| #15                     | 'lumacaftor'   | 2 553 |
| #16                     | 'tezacaftor, ivacaftor drug combination'   | 2     |
| #17                     | 'lumacaftor ivacaftor drug combination'  | 11    |
| #18                     | 'ivacaftor plus lumacaftor'  | 1 239 |
| #19                     | 'ivacaftor plus tezacaftor'  | 1 932 |
| #20                     | #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19  | 3 973 |
| #21                     | #20 AND #6   | 3 776 |
| #22                     | #14 AND #21  | 1 723 |
| #23                     | #14 AND #21 AND [embase]/lim   | 1 694 |
| #24                     | #23 AND ([embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) OR [preprint]/lim)  | 1 142 |
| #25                     | #24 AND ('clinical trial'/de OR 'clinical trial topic'/de OR 'phase 2 clinical trial topic'/de OR 'phase 3 clinical trial topic'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de) | 179   |

## Identyfikacja badań efektywności praktycznej

Tab. 60. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 15.04.2024 r.

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe  | Wynik  |
|-------------------------|---|--------|
| #1                      | "Cystic Fibrosis"[Mesh]                                       | 40 676 |
| #2                      | Cystic Fibrosis [text word]                                   | 59 235 |
| #3                      | Mucoviscidosis [text word]                                    | 1 445  |
| #4                      | Pulmonary Cystic Fibrosis [text word]                         | 30     |
| #5                      | Pancreatic Cystic Fibrosis [text word]                        | 352    |
| #6                      | Pancreas Fibrocystic Disease* [text word]                     | 3      |
| #7                      | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6                              | 59 319 |
| #8                      | elexacaftor ivacaftor tezacaftor drug combination [text word] | 38     |
| #9                      | "elexacaftor" [Supplementary Concept]                         | 243    |
| #10                     | elexacaftor [text word]                                       | 559    |
| #11                     | #9 OR #10   | 559    |
| #12                     | "ivacaftor" [Supplementary Concept]                           | 854    |
| #13                     | ivacaftor [text word]   | 1 506  |
| #14                     | #12 OR #13  | 1 506  |
| #15                     | tezacaftor [Supplementary Concept]                            | 293    |
| #16                     | tezacaftor [text word]  | 672    |



| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe                                    | Wynik     |
|-------------------------|---|-----------|
| #17                     | #15 OR #16  | 672       |
| #18                     | #11 AND #14 AND #17                               | 546       |
| #19                     | #8 OR #18   | 546       |
| #20                     | #7 AND #19  | 532       |
| #21                     | "lumacaftor" [Supplementary Concept]              | 259       |
| #22                     | lumacaftor [text word]                            | 594       |
| #23                     | #21 OR #22  | 594       |
| #24                     | tezacaftor ivacaftor drug combination [text word] | 32        |
| #25                     | lumacaftor ivacaftor drug combination [text word] | 136       |
| #26                     | #17 OR #14 OR #23 OR #24 OR #25                   | 1 649     |
| #27                     | #26 AND #7  | 1 569     |
| #28                     | #20 AND #27                                       | 532       |
| #29                     | real world [text word]                            | 91 624    |
| #30                     | practic* [text word]                              | 1 852 641 |
| #31                     | effectiveness [text word]                         | 639 007   |
| #32                     | retrospective [text word]                         | 1 421 933 |
| #33                     | #29 OR #30 OR #31 OR #32                          | 3 731 534 |
| #34                     | #28 AND #33                                       | 106       |

**Tab. 61. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 15.04.2024 r.**

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe                                       | Wynik |
|-------------------------|--|-------|
| #1                      | MeSH descriptor: [Cystic Fibrosis] explode all trees | 2 375 |
| #2                      | Cystic Fibrosis                                      | 6 995 |
| #3                      | mucoviscidosis                                       | 62    |
| #4                      | Pulmonary Cystic Fibrosis                            | 2 255 |
| #5                      | Pancreatic Cystic Fibrosis                           | 510   |
| #6                      | Pancreas Fibrocystic Disease*                        | 12    |
| #7                      | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6                     | 7 009 |
| #8                      | Elexacaftor, ivacaftor, tezacaftor drug combination  | 36    |
| #9                      | Elexacaftor  | 88    |
| #10                     | ivacaftor  | 507   |
| #11                     | tezacaftor   | 183   |
| #12                     | #9 AND #10 AND #11                                   | 88    |
| #13                     | #8 OR #12  | 88    |
| #14                     | #7 AND #13   | 88    |



**Tab. 62. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 15.04.2024 r.**

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe   | Wynik   |
|-------------------------|--|---------|
| #1                      | 'cystic fibrosis'/exp OR 'cystic fibrosis'   | 112 089 |
| #2                      | 'mucoviscidosis'   | 1 680   |
| #3                      | 'pulmonary cystic fibrosis'  | 60      |
| #4                      | 'pancreatic cystic fibrosis'   | 227     |
| #5                      | 'pancreas fibrocystic disease*'  | 4       |
| #6                      | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5   | 112 232 |
| #7                      | 'elexacaftor, ivacaftor, tezacaftor drug combination'  | 1       |
| #8                      | 'elexacaftor'  | 2 040   |
| #9                      | 'elexacaftor plus ivacaftor plus tezacaftor'   | 1 600   |
| #10                     | 'ivacaftor'  | 5 602   |
| #11                     | 'tezacaftor'   | 2 601   |
| #12                     | #8 AND #10 AND #11   | 1 976   |
| #13                     | #7 OR #9 OR #12  | 1 976   |
| #14                     | #6 AND #13   | 1 942   |
| #15                     | 'lumacaftor'   | 2 553   |
| #16                     | 'tezacaftor, ivacaftor drug combination'   | 2       |
| #17                     | 'lumacaftor ivacaftor drug combination'  | 11      |
| #18                     | 'ivacaftor plus lumacaftor'  | 1 239   |
| #19                     | 'ivacaftor plus tezacaftor'  | 1 933   |
| #20                     | #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19  | 3 974   |
| #21                     | #20 AND #6   | 3 777   |
| #22                     | #14 AND #21  | 1 724   |
| #23                     | #14 AND #21 AND [embase]/lim   | 1 694   |
| #24                     | #23 AND ([embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) OR [preprint]/lim)  | 1 142   |
| #25                     | #24 AND ('evidence based medicine'/de OR 'evidence based practice'/de OR 'observational study'/de OR 'retrospective study'/de) | 282     |

## Identyfikacja opracowań wtórnych

**Tab. 63. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 15.04.2024 r.**

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe                        | Wynik  |
|-------------------------|---------------------------------------|--------|
| #1                      | "Cystic Fibrosis"[Mesh]               | 40 685 |
| #2                      | Cystic Fibrosis [text word]           | 59 237 |
| #3                      | Mucoviscidosis [text word]            | 1 445  |
| #4                      | Pulmonary Cystic Fibrosis [text word] | 30     |

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe  | Wynik     |
|-------------------------|---|-----------|
| #5                      | Pancreatic Cystic Fibrosis [text word]                        | 352       |
| #6                      | Pancreas Fibrocystic Disease* [text word]                     | 3         |
| #7                      | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6                              | 59 321    |
| #8                      | elexacaftor ivacaftor tezacaftor drug combination [text word] | 38        |
| #9                      | "elexacaftor" [Supplementary Concept]                         | 243       |
| #10                     | elexacaftor [text word]                                       | 559       |
| #11                     | #9 OR #10   | 559       |
| #12                     | "ivacaftor" [Supplementary Concept]                           | 856       |
| #13                     | ivacaftor [text word]   | 1 506     |
| #14                     | #12 OR #13  | 1 506     |
| #15                     | tezacaftor [Supplementary Concept]                            | 293       |
| #16                     | tezacaftor [text word]  | 672       |
| #17                     | #15 OR #16  | 672       |
| #18                     | #11 AND #14 AND #17   | 546       |
| #19                     | #8 OR #18   | 546       |
| #20                     | #7 AND #19  | 532       |
| #21                     | "lumacaftor" [Supplementary Concept]                          | 260       |
| #22                     | lumacaftor [text word]  | 594       |
| #23                     | #21 OR #22  | 594       |
| #24                     | tezacaftor ivacaftor drug combination [text word]             | 32        |
| #25                     | lumacaftor ivacaftor drug combination [text word]             | 136       |
| #26                     | #17 OR #14 OR #23 OR #24 OR #25                               | 1 649     |
| #27                     | #26 AND #7  | 1 569     |
| #28                     | #20 AND #27   | 532       |
| #29                     | review [text word]  | 4 179 203 |
| #30                     | Systematic Review [text word]                                 | 340 536   |
| #31                     | Meta-Analysis [text word]                                     | 302 739   |
| #32                     | #29 OR #30 OR #31   | 4 269 195 |
| #33                     | #28 AND #32   | 98        |

**Tab. 64. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 15.04.2024 r.**

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe                                       | Wynik |
|-------------------------|--|-------|
| #1                      | MeSH descriptor: [Cystic Fibrosis] explode all trees | 2 375 |
| #2                      | Cystic Fibrosis                                      | 6 995 |
| #3                      | mucoviscidosis                                       | 62    |
| #4                      | Pulmonary Cystic Fibrosis                            | 2 255 |
| #5                      | Pancreatic Cystic Fibrosis                           | 510   |



| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe                                      | Wynik |
|-------------------------|---|-------|
| #6                      | Pancreas Fibrocystic Disease*                       | 12    |
| #7                      | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6                    | 7 009 |
| #8                      | Elexacaftor, ivacaftor, tezacaftor drug combination | 36    |
| #9                      | elexacaftor   | 88    |
| #10                     | ivacaftor   | 507   |
| #11                     | tezacaftor  | 183   |
| #12                     | #9 AND #10 AND #11                                  | 88    |
| #13                     | #8 OR #12   | 88    |
| #14                     | #7 AND #13  | 88    |

Tab. 65. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 15.04.2024 r.

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe   | Wynik   |
|-------------------------|--|---------|
| #1                      | 'cystic fibrosis'/exp OR 'cystic fibrosis'                                   | 112 077 |
| #2                      | 'mucoviscidosis'   | 1 680   |
| #3                      | 'pulmonary cystic fibrosis'  | 60      |
| #4                      | 'pancreatic cystic fibrosis'   | 227     |
| #5                      | 'pancreas fibrocystic disease**'   | 4       |
| #6                      | 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5  | 112 220 |
| #7                      | 'elexacaftor, ivacaftor, tezacaftor drug combination'                        | 1       |
| #8                      | 'elexacaftor'  | 2 039   |
| #9                      | 'elexacaftor plus ivacaftor plus tezacaftor'                                 | 1 599   |
| #10                     | 'ivacaftor'  | 5 600   |
| #11                     | 'tezacaftor'   | 2 600   |
| #12                     | 8 AND 10 AND 11  | 1 975   |
| #13                     | 7 OR 9 OR 12   | 1 975   |
| #14                     | 6 AND 13   | 1 941   |
| #15                     | 'lumacaftor'   | 2 553   |
| #16                     | 'tezacaftor ivacaftor drug combination'                                      | 2       |
| #17                     | 'lumacaftor ivacaftor drug combination'                                      | 11      |
| #18                     | 'ivacaftor plus lumacaftor'  | 1 239   |
| #19                     | 'ivacaftor plus tezacaftor'  | 1 932   |
| #20                     | 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19   | 3 973   |
| #21                     | 20 AND 6   | 3 776   |
| #22                     | 14 AND 21  | 1 723   |
| #23                     | 14 AND 21 AND [embase]/lim   | 1 694   |
| #24                     | 23 AND ([embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) OR [preprint]/lim) | 1 142   |



| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe  | Wynik |
|-------------------------|---|-------|
| #25                     | 24 AND ('meta analysis'/de OR 'meta analysis topic'/de OR 'network meta analysis'/de OR 'systematic review'/de OR 'systematic review topic'/de) | 16    |

## Identyfikacja opracowań pierwotnych dla komparatorów

Tab. 66. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed) - populacja 2-5 lat homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR, 15.04.2024 r.

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe  | Wynik     |
|-------------------------|---|-----------|
| #1                      | "Cystic Fibrosis"[Mesh]                                   | 40 685    |
| #2                      | Cystic Fibrosis [text word]                               | 59 237    |
| #3                      | Mucoviscidosis [text word]                                | 1 445     |
| #4                      | Pulmonary Cystic Fibrosis [text word]                     | 30        |
| #5                      | Pancreatic Cystic Fibrosis [text word]                    | 352       |
| #6                      | Pancreas Fibrocystic Disease* [text word]                 | 3         |
| #7                      | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6                          | 59 321    |
| #8                      | homozygous [text word]                                    | 83 577    |
| #9                      | children [text word]                                      | 1 309 763 |
| #10                     | #8 AND #9   | 4 916     |
| #11                     | #7 AND #10  | 152       |
| #12                     | "lumacaftor" [Supplementary Concept]                      | 260       |
| #13                     | lumacaftor [text word]                                    | 594       |
| #14                     | #12 OR #13  | 594       |
| #15                     | "ivacaftor" [Supplementary Concept]                       | 856       |
| #16                     | ivacaftor [text word]                                     | 1 506     |
| #17                     | #15 OR #16  | 1 506     |
| #18                     | Lumacaftor, ivacaftor drug combination [text word]        | 136       |
| #19                     | #14 AND #17   | 461       |
| #20                     | #19 OR #18  | 461       |
| #21                     | #11 AND #10   | 152       |
| #22                     | #11 AND #10 (Clinical Trial)                              | 11        |
| #23                     | #11 AND #10 (Clinical Trial, Randomized Controlled Trial) | 11        |

**Tab. 67. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed) - populacja 2-5 lat heterozygotyczni pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji (MF) genu CFTR, 15.04.2024 r.**

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe                            | Wynik     |
|-------------------------|---|-----------|
| #1                      | "Cystic Fibrosis"[Mesh]                   | 40 685    |
| #2                      | Cystic Fibrosis [text word]               | 59 237    |
| #3                      | Mucoviscidosis [text word]                | 1 445     |
| #4                      | Pulmonary Cystic Fibrosis [text word]     | 30        |
| #5                      | Pancreatic Cystic Fibrosis [text word]    | 352       |
| #6                      | Pancreas Fibrocystic Disease* [text word] | 3         |
| #7                      | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6          | 59 321    |
| #8                      | heterozygous [text word]                  | 84 090    |
| #9                      | children [text word]                      | 1 309 763 |
| #10                     | minimal function mutation [text word]     | 18        |
| #11                     | #8 AND #9 AND #10                         | 2         |
| #12                     | #7 AND #11                                | 2         |

## Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Ponizej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

### Badania pierwotne

**Tab. 68. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne.**

| Kod badania    | Wiek    | Mutacja   | Publikacja  | Charakterystyka publikacji                                  |
|----------------|---------|-----------|---|---|
| AURORA 2-5     | 2-5 lat | F/F, F/MF | Goralski JL, Hoppe JE, Mall MA, McColley SA, McKone E, Ramsey B, Rayment JH, Robinson P, Stehling F, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Ahluwalia N, Chin A, Chu C, Lu M, Niu T, Weinstock T, Ratjen F, Rosenfeld M. Phase 3 Open-Label Clinical Trial of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged 2-5 Years with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. Am J Respir Crit Care Med. 2023 Jul 1;208(1):59-67. doi: 10.1164/rccm.202301-0084OC. PMID: 36921081; PMCID: PMC10870849. | Badanie jednoramienne. Bezpieczeństwo i skuteczność.        |
| AURORA 2-5 OLE | 2-5 lat | F/F, F/MF | J. Goralski, C. Daines, J. Pittman, J. Rayment, P. Robinson, R. Thursfield, F. Stehling, F. Ratjen, N. Ahluwalia, C. Chu, P. Menon, T. Weinstock, M. Mall, for the VX20-445-112 Study Group. Long-term safety and efficacy of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in children aged 2 and older with cystic fibrosis and at least one F508del allele: 48-week results of an open-label extension study. Journal of Cystic Fibrosis 22S3 (2023) S1-S408.   | Abstrakt zawierający wyniki przedłużenia badania AURORA 2-5 |



|                 |          |           |  |  |
|-----------------|----------|-----------|--|--|
| GALILEO         | 6-11 lat | F/MF      | Mall MA, Brugha R, Gartner S, Legg J, Moeller A, Mondejar-Lopez P, Prais D, Pressler T, Ratjen F, Reix P, Robinson PD, Selvadurai H, Stehling F, Ahluwalia N, Arteaga-Solis E, Bruinsma BG, Jennings M, Moskowicz SM, Noel S, Tian S, Weinstock TG, Wu P, Wainwright CE, Davies JC. Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 Through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation: A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2022 Dec 1;206(11):1361-1369. doi: 10.1164/rccm.202202-0392OC. PMID: 35816621; PMCID: PMC9746869. | Bezpieczeństwo i skuteczność                         |
| AURORA 6-11     | 6-11 lat | F/F, F/MF | 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, Moskowicz SM, Noel S, Tian S, Waltz D, Weinstock TG, Xuan F, Wainwright CE, McColley SA. 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. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2021 Jun 15;203(12):1522-1532. doi: 10.1164/rccm.202102-0509OC. PMID: 33734030; PMCID: PMC8483230.  | Badanie jednoramienne. Bezpieczeństwo i skuteczność. |
| AURORA 6-11 OLE | 6-11 lat | F/F, F/MF | Wainwright C, McColley SA, McNally P, Powers M, Ratjen F, Rayment JH, Retsch-Bogart G, Roesch E, Ahluwalia N, Chin A, Chu C, Lu M, Menon P, Waltz D, Weinstock T, Zelazoski L, Davies JC. Long-Term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged ≥6 Years with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele: A Phase 3, Open-Label Clinical Trial. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2023 Jul 1;208(1):68-78. doi: 10.1164/rccm.202301-0021OC. PMID: 37154609; PMCID: PMC10870850.  | Badanie AURORA 6-11 oraz przedłużenie tego badania   |

|                 |          |           |  |  |
|-----------------|----------|-----------|--|--|
| Wainwright 2022 | 6-11 lat | F/F, F/MF | C. Wainwright, S, McColley, P, McNally, M, Powers, F, Ratjen, J, Rayment, G, Retsch-Bogart, E, Roesch, N, Ahluwalia, A, Chin, C, Chu, M, Lu, P, Menon, S, Moskowitz, D, Waltz, T, Weinstock, F, Xuan, L, Zelazowski, J, Davies, for the VX19-445-107 Study Group, Long-term safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children 6 years and older with cystic fibrosis and at least one F508del alleles: 96-week interim results from an open-label extension study.         | Abstrakt zawierający wyniki przedłużenia badania AURORA 6-11 |
| Barry 2021      | ≥12 lat  | F/RF F/G  | 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 D; VX18-445-104 Study Group. Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del-Gating and -Residual Function Genotypes. N Engl J Med. 2021 Aug 26;385(9):815-825. doi: 10.1056/NEJMoa2100665. PMID: 34437784; PMCID: PMC8982185. | Bezpieczeństwo i skuteczność.                                |

## Badania efektywności praktycznej

Tab. 69. Prace włączone do przeglądu - badania efektywności praktycznej.

| Kod badania            | Publikacja  |
|------------------------|---|
| Bower 2023             | Bower JK, Volkova N, Ahluwalia N, Sahota G, Xuan F, Chin A, Weinstock TG, Ostrenga J, Elbert A, Real-world safety and effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis: Interim results of a long-term registry-based study, J Cyst Fibros, 2023 Jul;22(4):730-737.   |
| Nichols 2022 (PROMISE) | Nichols DP, Paynter AC, Heltshel 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 Dalen JM, Kloster MH, Rowe SM; PROMISE Study group. Clinical Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in People with Cystic Fibrosis: A Clinical Trial, Am J Respir Crit Care Med, 2022 Mar 1;205(5):529-539, |
| Olivier 2023           | Olivier M, Kavvalou A, Welsner M, Hirtz R, Straßburg S, Sutharsan S, Stehling F, Steindor M, Real-life impact of highly effective CFTR modulator therapy in children with cystic fibrosis, Front Pharmacol, 2023 May 9;14:1176815,  |
| Urquhart 2024          | Urquhart DS, Dowle H, Moffat K, Forster J, Cunningham S, Macleod KA. Lung clearance index (LCI2.5) changes after initiation of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in children with cystic fibrosis aged between 6 and 11 years: The "real-world" differs from trial data. Pediatr Pulmonol. 2024 Feb 28. doi: 10.1002/ppul.26938. Epub ahead of print. PMID: 38415920.  |

## Opracowania wtórne

Tab. 70. Prace włączone do przeglądu - opracowania wtórne.

| Kod badania | Publikacja   |
|-------------|--|
| Dawood 2022 | Dawood SN, Rabih AM, Niaj A, Raman A, Uprety M, Calero MJ, Villanueva MRB, Joshaghani N, Villa N, Badla O, Goit R, Saddik SE, Mohammed L, Newly Discovered Cutting-Edge Triple Combination Cystic Fibrosis Therapy: A Systematic Review. Cureus, 2022 Sep 20;14(9):e29359. |

| Kod badania   | Publikacja  |
|---------------|---|
| He 2024       | He R, Lin F, Deng Z, Yu B. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with Phe508del mutation: Evidence from randomized controlled trials. <i>SAGE Open Med.</i> 2024 Jan 18;12:20503121231225874.  |
| Heneghan 2023 | Heneghan M, Southern KW, Murphy J, Sinha IP, Nevitt SJ. 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> , 2023 Nov 20;11(11):CD010966. |

## Badania pierwotne dla komparatorów

Tab. 71. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne.

| Kod badania   | Wiek     | Mutacja   | Publikacja  | Charakterystyka publikacji                           |
|---------------|----------|-----------|---|--|
| McNamara 2019 | 2-5 lat  | F/F       | McNamara JJ, McColley SA, Marigowda G, Liu F, Tian S, Owen CA, Stiles D, Li C, Waltz D, Wang LT, Sawicki GS. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacaftor combination therapy in children aged 2-5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: an open-label phase 3 study. <i>Lancet Respir Med</i> , 2019 Apr;7(4):325-335.  | Badanie jednoramienne, Bezpieczeństwo i skuteczność. |
| VX16-661-115* | 6-11 lat | F/F, F/RF | Davies JC, Sermet-Gaudelus I, Naehrlich L, Harris RS, Campbell D, Ahluwalia N, Short C, Haseltine E, Panorchan P, Saunders C, Owen CA, Wainwright CE; VX16-661-115 Investigator Group. 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. | Bezpieczeństwo i skuteczność.                        |
| EVOLVE*       | ≥12 lat  | F/RF      | Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, Wang LT, Ingenito EP, McKee C, Lu Y, Lekstrom-Himes J, Elborn JS. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. <i>N Engl J Med</i> , 2017 Nov 23;377(21):2013-2023.   | Bezpieczeństwo i skuteczność.                        |

\*prace zidentyfikowane we wcześniejszych wnioskach



# Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

## Badania pierwotne

Tab. 72. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.

| Kod badania           | Publikacja  | Przyczyny odrzucenia                    |
|-----------------------|---|---|
| Archivist 2019        | Three modulator drugs are better than two in cystic fibrosis Archives of Disease in Childhood 2019;104:75.  | Brak danych dla wnioskowanego wskazania |
| Australian Prescriber | Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor for cystic fibrosis, Aust Prescr 2021;44:137-8.  | Brak danych dla wnioskowanego wskazania |
| Everhart 2023         | Everhart R.; McWilliams E.; Smith K.; Riekert K.; "Death doesn't feel so immediate": Changes in experiences of health before and after elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor; Journal of Cystic Fibrosis (2023) 22 Supplement 3 (S257-S258).   | Brak danych dla wnioskowanego wskazania |
| Hamblett 2023         | Hamblett N.; Gifford A.; Kloster M.; Russell R.; Braun A.; Gibson R.; Hoppe J.; Jain R.; Linnemann R.; Liou T.; Lysinger J.; Milla C.; Young J.; Nichols D.; Impact of discontinuing hypertonic saline and dornase alfa in people with cystic fibrosis established on elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor: A SIMPLIFY ancillary study; Journal of Cystic Fibrosis (2023) 22 Supplement 3 (S55-S56).                    | Brak zdefiniowania mutacji              |
| Højte 2022            | Højte C.; Faurholt-Jepsen D.; Leo-Hansen C.; Jørgensen M.; Pressler T.; Jeppesen M.; Jensen-Fangel S.; Olesen H.; Skov M.; Olsen M.; Change in liver biomarkers after introduction of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor: Results from a 12-month follow-up study in the national cystic fibrosis cohort in Denmark; Journal of Cystic Fibrosis (2022) 21 Supplement 2 (S150-S151).                                   | Brak danych dla wnioskowanego wskazania |
| Højte 2023            | Højte C.; Faurholt-Jepsen D.; Olsen M.F.; Jørgensen M.H.; Pressler T.; Jensen-Fangel S.; Olesen H.V.; Stærk D.; Henriksen B.; Skov M.; WS08.02 Change in hepatobiliary ultrasound measures, incl. Shear wave elastography, after introduction of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor: results from 12-month follow-up in the Danish cystic fibrosis cohort; Journal of Cystic Fibrosis (2023) 22 Supplement 2 (S16).   | Brak danych dla wnioskowanego wskazania |
| Højte 2023b           | Højte C.; Faurholt-Jepsen D.; Leo-Hansen C.; Jørgensen M.H.; Pressler T.; Jeppesen M.; Jensen-Fangel S.; Olesen H.; Olsen M.; Skov M.; CHANGE IN LIVER BIOMARKERS AFTER INTRODUCTION OF ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR: RESULTS FROM A 12-MONTH FOLLOW-UP STUDY IN THE NATIONWIDE DANISH CYSTIC FIBROSIS COHORT; Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition (2023) 76 Supplement 1 (8-9).             | Brak danych dla wnioskowanego wskazania |
| HyPOINT               | Walkup L.; Roach D.; Zanette B.; Santyr G.; Fain S.; Rock M.; Mata J.; Froh D.; Stanojevic S.; Ratjen F.; Woods J.; Hyperpolarized xenon gas ventilation magnetic resonance imaging detects lung ventilation improvement in children with cystic fibrosis treated with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in a multisite study; Journal of Cystic Fibrosis (2022) 21 Supplement 2 (S97).                              | Brak zdefiniowania mutacji              |
| Kinsey 2023           | Kinsey L.; Tewkesbury D.; Barry P.J.; Horsley A.; Jones A.M.; EPS5.05 Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) - nutritional benefits are greatest for those in greatest need; Journal of Cystic Fibrosis (2023) 22 Supplement 2 (S50).   | Brak zdefiniowania mutacji i wieku      |
| Linnemann 2023        | Linnemann R.; Solomon G.; Suzuki S.; Rab A.; Barilla C.; Stecenko A.; Hunt W.; Westbrook A.; Bai S.; Buehler B.; Rich R.; Hunter E.; Streby A.; Hong J.; Davis B.; Sorscher E.; An open-label trial to evaluate elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor and induced pluripotent stem cell-derived model systems in individuals with residual CFTR activity; Journal of Cystic Fibrosis (2023) 22 Supplement 3 (S123-S124). | Brak zdefiniowania mutacji              |
| Lopez 2021            | Lopez A.; Ghizzi Pedra G.; Sawicki G.; Van Brunt K.; Yang Y.; Rubin J.; MODELED SURVIVAL GAINS FOR PEOPLE WITH CYSTIC FIBROSIS AGED ≥ 6 YEARS HETEROZYGOUS FOR THE F508DEL MUTATION WITH A MINIMAL FUNCTION MUTATION IN THE US TREATED WITH ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR AND IVACAFITOR; Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy (2021) 27:10-B SUPPL (S81-S82).                                      | Badanie wtórne                          |



| Kod badania        | Publikacja   | Przyczyny odrzucenia                    |
|--------------------|--|---|
| Griese 2022        | Griese M.; Tullis E.; Chilvers M.; Fabrizio B.; Jain R.; Legg J.; Mall M.; McKone E.; Polineni D.; Poplawska K.; Robinson P.; Taylor-Cousar J.; Ahluwalia N.; Doolittle C.; Jennings M.; Moskowitz S.; Prieto-Centurion V.; Tan Y.V.; Tian S.; Vinarsky V.; Weinstock T.; Xuan F.; Ramsey B.; Daines C.; Long-term safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis and at least one F508del allele: 144-week interim results from an open-label extension study; <i>Journal of Cystic Fibrosis</i> (2022) 21 Supplement 2 (S99-S100). | Niewłaściwa populacja                   |
| Mulligan 2022      | Mulligan R.; McNally P.; Davies J.; Casey A.; Carroll S.; Expectations and experiences of adolescents with cystic fibrosis: Influence of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on treatment adherence and identity; <i>Journal of Cystic Fibrosis</i> (2022) 21 Supplement 2 (S168-S169).   | Brak zdefiniowania mutacji i wieku      |
| Pedra 2022         | Pedra G.; Daly C.; Pinto L.A.; Lopez A.; Vega-Hernandez G.; Rubin J.L.; MSR6 Modeling Survival of People with Cystic Fibrosis (PWCF) Aged ≥6 Years Heterozygous for the F508DEL Mutation with a Minimal Function Mutation (F/MF) in Brazil Treated with Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor and Ivacaftor (IVA/TEZ/ELX+IVA); <i>Value in Health</i> (2022) 25:7 Supplement (S518).  | Brak danych dla wnioskowanego wskazania |
| Prescrire          | Ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor (KAFTRIO) in cystic fibrosis with at least one delta F508 mutation from 6 years of age; <i>Prescrire International</i> (2023) 32:249 (151-152).   | Badanie wtórne                          |
| Prescrire B        | Ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor (kaftrio®) in cystic fibrosis with at least one F508del mutation; <i>Prescrire International</i> (2022) 31:235 (61-64).   | Badanie wtórne                          |
| Robinson 2023      | Robinson N.; Hardisty G.; Baird A.; Gray R.; Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor significantly improves thoracic radiological outcomes in cystic fibrosis; <i>Journal of Cystic Fibrosis</i> (2023) 22 Supplement 2 (S114-S115).  | Brak zdefiniowania wieku                |
| Scholz 2023        | Scholz A.; Xanthe C.; Proud D.; Darby A.; Hall G.; McCulloch A.; Phillips R.; Speight L.; Duckers J.; WS12.04 An “expanding area” of interest - the effect of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) therapy on body image and weight; <i>Journal of Cystic Fibrosis</i> (2023) 22 Supplement 2 (S24-S25).   | Brak zdefiniowania mutacji              |
| Sheikh 2022        | Sheikh S.I.; D Britt R.; A Ryan-Wenger N.; Q Khan A.; A Gushue C.; S Mccoy K.; Kopp B.; IMPACT OF CFTR MODULATOR THERAPY (ELEXACAFATOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR) ON METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS AND FUNGAL COLONIZATION AND INFLAMMATION IN CYSTIC FIBROSIS; <i>Chest</i> (2022) 162:4 Supplement (A354-A355).   | Brak zdefiniowania mutacji i wieku      |
| Sheikh 2022b       | Sheikh S.I.; D Britt R.; A Ryan-Wenger N.; Q Khan A.; A Gushue C.; S Mccoy K.; Kopp B.; IMPACT OF CFTR MODULATOR THERAPY (LEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR) ON PSEUDOMONAL COLONIZATION AND INFLAMMATION IN CYSTIC FIBROSIS; <i>Chest</i> (2022) 162:4 Supplement (A1519-A1520).  | Brak zdefiniowania mutacji i wieku      |
| Streibel 2022      | Streibel C.; Willers C.; Pusterla O.; Stranzinger E.; Brabandt B.; Bieri O.; Bullo M.; Bauman G.; Korten I.; Krüger L.; Latzin P.; Casaulta C.; Kieninger E.; Effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children with cystic fibrosis: a comprehensive assessment using spirometry, lung-clearance-index, functional and structural lung MRI; <i>Klinische Padiatrie</i> (2022) 234:5 (321).  | Brak zdefiniowania mutacji              |
| Tewkesbury 2022    | Tewkesbury D.; Barry P.; Athwal V.; Bright-Thomas R.; Jones A.; Changes in liver function tests and liver stiffness measurements over 12 months in people with cystic fibrosis commenced on elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor at a large adult center; <i>Journal of Cystic Fibrosis</i> (2022) 21 Supplement 2 (S131-S132).  | Brak zdefiniowania mutacji              |
| Tupayachi 2020     | Tupayachi Ortiz M.G.; Richter J.; Morris S.; Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in adult hispanic patients; <i>Pediatric Pulmonology</i> (2020) 55:SUPPL 2 (298).  | Brak zdefiniowania mutacji              |
| Woodland 2023      | Woodland C.J.; Berry C.A.; Audit of change in weight and BMI centile in children on elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in the Liverpool paediatric cystic fibrosis population; <i>Journal of Cystic Fibrosis</i> (2023) 22 Supplement 2 (S165).  | Brak zdefiniowania mutacji              |
| Wucherpfennig 2024 | Wucherpfennig L.; Becker JKZ.; Wuennemann F.; Eichinger M.; Seitz A.; Baumann I.; Stahl M. Graeber SY.; Zhao S.; Chung J.; Schenk JP.; Alrajab A.; Kauczor HU.; Mall MA.; Sommerburg O.; Wfelpütz MO. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor improves chronic rhinosinusitis detected by magnetic resonance imaging in children with cystic fibrosis on long-term therapy with lumacaftor/ivacaftor. <i>J Cyst Fibros.</i> 2024 Jan 12:S1569-1993(24)00004-3.  | Brak danych dla wnioskowanego wskazania |



| Kod badania | Publikacja   | Przyczyny odrzucenia                    |
|-------------|--|---|
| Yang 2021   | Yang Y.; Lopez A.; Sawicki G.; Van Brunt K.; Ghizzi Pedra G.; Rubin J.; PROJECTED FIVE-YEAR CLINICAL OUTCOMES AND COST SAVINGS ASSOCIATED WITH USE OF ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR AND IVACAFTOR FOR THE TREATMENT OF PEOPLE WITH CYSTIC FIBROSIS AGED $\geq$ 6 YEARS IN THE US; Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy (2021) 27: 10-B SUPPL (S81). | Brak danych dla wnioskowanego wskazania |

## Badania efektywności praktycznej

Tab. 73. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej,

| Kod badania             | Publikacja  | Przyczyny odrzucenia                                  |
|-------------------------|---|---|
| Appelt 2023             | Appelt D. Steinkamp G. Sieber S, Ellemunter H, Early and sustained improvements of lung clearance index from two to sixteen weeks of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis-a real world study. Front Pharmacol. 2023 Mar 8;14:1125853,  | Brak wyników dla mutacji objętych analizą             |
| Baroud 2023             | Baroud E. Chaudhary N, Georgiopoulos AM, Management of neuropsychiatric symptoms in adults treated with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. Pediatr Pulmonol, 2023 Jul;58(7):1920-1930.   | Brak zdefiniowania mutacji                            |
| Barrett 2022            | Barrett J.; Patel N.; Rashid R.; Whitehouse J,L.; Body mass index change in adult patients with cystic fibrosis following the introduction of triple CFTR therapy elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor: a regional adult cystic fibrosis centre experience; Journal of Cystic Fibrosis (2022) 21 Supplement 1 (S110).   | Brak wyników dla mutacji objętych analizą             |
| Bec 2022                | Bec R. Reynaud-Gaubert M, Amaud F, Naud R. Dufeu N, Di Bisceglie M. Coiffard B, Gaubert JY, Bermudez J, Habert P. Chest computed tomography improvement in patients with cystic fibrosis treated with elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor: Early report, Eur J Radiol, 2022 Sep;154:110421.  | Brak wyników dla mutacji objętych analizą             |
| Beck 2023               | Beck MR.; Hornick DB.; Pena TA.; Singh SB.; Wright BA. Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on bacterial cultures from people with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol, 2023 May;58(5):1569-1573,   | Brak wyników dla mutacji objętych analizą             |
| Bode 2023               | Bode SFN, Rapp H, Lienert N, Appel H, Fabricius D, Effects of CFTR-modulator triple therapy on sinusoidal symptoms in children and adults with cystic fibrosis, Eur Arch Otorhinolaryngol, 2023 Jul;280(7):3271-3277.   | Brak definicji dla populacji innej niż homozygotyczna |
| 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 C. French Cystic Fibrosis Reference Network Study Group, Rapid Improvement after Starting Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2021 Jul 1;204(1):64-73.   | Brak wyników dla mutacji objętych analizą             |
| Carnovale 2022          | Carnovale V, Iacotucci P, Tertizzi 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.  | Nieodpowiednia populacja                              |
| Carrasco Hernández 2023 | Carrasco Hernández L.; Girón Moreno R.M.; Balaguer Cartagena M.N.; Peláez A.; Sole A.; Álvarez Fernández A.; Felipe Montiel A.; Olveira C.; Olveira G.; Gómez Bonilla A.; Gómez Crespo B.; García Clemente M.; Solís García M.; Quaresma Vázquez J.; Blitz Castro E.; Rodríguez González J.; Expósito Marrero A.; Diab-Cáceres L.; Ramos Hernández C.; Zamarrón de Lucas E.; Prados Sanchez C.; Blanco Aparicio M.; López Neyra A.; Sanz Santiago V.; Luna Paredes C.; Delgado Pecellín I.; Asensio de la Cruz Ó.; Quintana Gallego E.; Experience With Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Patients With Cystic Fibrosis and Advanced Disease; Archivos de Bronconeumologia (2023) 59:9 (556-565). | Brak wyszczególnienia mutacji w grupie F/any          |



| Kod badania          | Publikacja   | Przyczyny odrzucenia                      |
|----------------------|--|---|
| Cohen-Cyberknoh 2023 | Cohen-Cyberknoh M.; Sadras I.; Kerem E.; Livnat G.; Sarouk I.; Breuer O.; Reiter J.; Gileles-Hillel A.; Inbar O.; Cohen M.; Gamliel A.; Stanleigh N.; Gunawardena T.; Bartlett C.; Gonska T.; Moraes T.; Eckford P.; Bear C.; Ratjen F.; Kerem B.; Wilschanski M.; Shteinberg M.; Clinical and functional efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis carrying the N1303K mutation; Journal of Cystic Fibrosis (2023) 22 Supplement 2 (S87). | Brak zdefiniowania wieku                  |
| Crow 2022            | Crow H.; Bengtson C.; Shi X.; Graves L.; Anabtawi A.; CGM patterns in adults with cystic fibrosis-related diabetes before and after elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor therapy; Journal of Clinical and Translational Endocrinology (2022) 30 Article Number: 100307.  | Brak zdefiniowania mutacji                |
| Daniels 2022         | Daniels T.; Lai L.; Hoo Z.; on behalf of the CFHealthhub Learning Health System; Multi-center study exploring the impact of co-adherence to inhaled therapies on forced expiratory volume in 1 second response in people with cystic fibrosis taking elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in the CFHealthHub Learning Health System; Journal of Cystic Fibrosis (2022) 21 Supplement 2 (S178)  | Brak zdefiniowania mutacji                |
| David 2023           | David M, Benlala I, Bui S, Benkert T, Berger P, Laurent F, Macey J, Dourmes G. Longitudinal Evaluation of Bronchial Changes in Cystic Fibrosis Patients Undergoing Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Therapy Using Lung MRI With Ultrashort Echo-Times. J Magn Reson Imaging. 2023 Oct 20.  | Brak wyników dla mutacji objętych analizą |
| Deasy 2023           | Deasy K.F.; Ibrahim H.; McCarthy M.; Fleming C.; Dorgan J.; Howlett C.; McCarthy Y.; Twohig S.; O'Regan P.; Kirwan L.; Murphy D.M.; Plant B.J.; Real-world elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor(ETI) changes prospective sputum collection and microbiological reporting in a single centre pilot cystic fibrosis cohort; Journal of Cystic Fibrosis (2023) 22 Supplement 2 (S140)   | Brak danych dla wnioskowanego wskazania   |
| Desai 2023           | Sameer Desai. Wei Zhang. Jason M. Sutherland, Joel Singer PhD, Xingzuo Zhou & Bradley S. Quon. (2023) Economic burden of cystic fibrosis care in British Columbia. Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine, 7:2, 60-69.   | Brak zdefiniowania mutacji i wieku        |
| Despotes 2023        | Despotes KA, Ceppe AS, Donaldson SH, Alterations in lipids after initiation of highly effective modulators in people with cystic fibrosis, J Cyst Fibros. 2023 Nov;22(6):1024-1026.  | Brak zdefiniowania mutacji                |
| Dettmer 2023         | Dettmer S, Weinheimer O, Sauer-Heilborn A, Lammers O, Wielpütz MO, Fuge J, Welte T, Wacker F, Ringshausen FC, Qualitative and quantitative evaluation of computed tomography changes in adults with cystic fibrosis treated with elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor: a retrospective observational study, Front Pharmacol, 2023 Sep 21; 14: 1245885.   | Brak wyników dla mutacji objętych analizą |
| Dowle 2023           | Dowle H.; Gilchrist T.; Moffat K.; Forster J.; Macleod K.A.; Urquhart D.S.; Real-world experience of change in lung clearance index (LCI <sub>2.5</sub> ) following initiation of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children with cystic fibrosis aged 6 through 11; Journal of Cystic Fibrosis (2023) 22 Supplement 2 (S78-S79).  | Brak zdefiniowania mutacji                |
| Drnovšek 2023        | Drnovšek A.; Praprotnik M.; Krivec U.; Aldeco M.; Lepej D.; Šetina Šnid S.; Zver A.; Oštir M.; Seme K.; Breclj J.; Orel A.; Šrnigoc Schweiger D.; Rodman Bertot J.; Review and assessment of disease indicators in children and adolescents with cystic fibrosis in Slovenia; Zdravniški Vestnik (2023) 92:7-8 (285-292).  | Brak wyników dla mutacji objętych analizą |
| Fainardi 2023        | Fainardi V, Skenderaj K, Ciuni A, Milanese G, Deolmi M, Longo F, Spaggiari C, Sverzellati N, Esposito S, Pisi G. Structural changes in lung morphology detected by MRI after modulating therapy with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in adolescent and adult patients with cystic fibrosis, Respir Med, 2023 Sep;216: 107328,   | Brak wyników dla mutacji objętych analizą |
| Fila 2023            | Fila L.; Grandcourtova A.; Bilkova A.; Drevinek P.; Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis ineligible for clinical trials: a 24-week observational study; Frontiers in Pharmacology (2023) 14 Article Number: 1178009.  | Brak danych dla wnioskowanego wskazania   |



| Kod badania      | Publikacja  | Przyczyny odrzucenia                      |
|------------------|---|---|
| Francalanci 2023 | Francalanci M.; Terlizzi V.; Fevola C.; Di Rosa G.; Pierattini V.; Roselli E.; Bonomi P.; Cavicchi M.C.; Galici V.; Neri A.S.; et al. Nutritional Status and Circulating Levels of Fat-Soluble Vitamins in Cystic Fibrosis Patients: A Cohort Study and Evaluation of the Effect of CFTR Modulators. <i>Children</i> 2023. 10. 252.   | Brak danych dla wnioskowanego wskazania   |
| Gambazza 2022    | Gambazza S, Mariani A, Brivio A, Carta F, Bardonè C, Lisiero S, Russo M, Colombo C, Time Free From Hospitalization in Children and Adolescents With Cystic Fibrosis: Findings From FEV1, Lung Clearance Index and Peak Work Rate, <i>Front Pediatr.</i> 2022 Jun 22;10:926248,  | Brak wyników dla mutacji objętych analizą |
| Garfinkle 2022   | Garfinkle S.; Blevins K.; Degnan S.; Howard D.; Schellhase D.; Jose F.; Real-world identification of hepatically adjusted elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor dosing trends at Atrium Health; <i>Journal of Cystic Fibrosis</i> (2022) 21 Supplement 2 (S151-S152).  | Brak zdefiniowania mutacji                |
| Giallongo 2023   | Giallongo A. Parisi GF. Papale M, Manti S, Mulé E, Aloisio D, Terlizzi V, Rotolo N, Leonardi S, Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Cardiorespiratory Polygraphy Parameters and Respiratory Muscle Strength in Cystic Fibrosis Patients with Severe Lung Disease. <i>Genes</i> (Basel). 2023 Feb 9;14(2):449.  | Nieodpowiednia populacja                  |
| Girón 2022       | Girón R.M.; Peláez A.; Ibáñez A.; Martínez-Besteiro E.; Gómez-Punter R.M.; Martínez-Vergara A.; Ancochea J.; Morell A. Longitudinal Study of Therapeutic Adherence in a Cystic Fibrosis Unit: Identifying Potential Factors Associated with Medication Possession Ratio. <i>Antibiotics</i> 2022.11.1637.   | Brak zdefiniowania mutacji                |
| Goralski 2022    | Goralski J.L.; Chung S.H.; Ceppe A.S.; Powell M.Z.; Sakthivel M.; Handy B.D.; Lee Y.Z.; Donaldson S.H. Dynamic Perfluorinated Gas MRI Shows Improved Lung Ventilation in People with Cystic Fibrosis after Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor: An Observational Study. <i>J. Clin. Med.</i> 2022. 11. 6160.   | Brak zdefiniowania mutacji                |
| Graeber 2023     | Graeber S.; Addante A.; Völler M.; Schaupp L.; Fentker K.; Bardua M.; Kuppe A.; Duerr J.; Piehler L.; Röhmel J.; Thee S.; Kirchner M.; Ziehm M.; Lauster D.; Haag R.; Gradzielski M.; Stahl M.; Mertins P.; Boutin S.; Mall M.A.; Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Sputum Viscoelastic Properties, Airway Infection and Inflammation in Patients with Cystic Fibrosis; <i>Klinische Padiatrie</i> (2023) 235:2 (130-131). | Brak danych dla wnioskowanego wskazania   |
| Gramegna 2023    | Gramegna A, Majo F, Alicandro G, Leonardi G, Cristiani L, Amati F, Contarini M, Aliberti S, Focchi AG, Blasi F. Heterogeneity of weight gain after initiation of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in people with cystic fibrosis, <i>Respir Res</i> , 2023 Jun 17;24(1):164.  | Brak zdefiniowania mutacji                |
| Graziano 2022    | Graziano S.; Boldrini F.; Majo F.; Cristiani L.; Milo F.; Montemitro E.; Alghisi F.; Bella S.; Quittner A.; Focchi A.; Tabarini P.; Positive longitudinal effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor across multiple domains of physical and mental health: Pre-post findings in an Italian sample; <i>Journal of Cystic Fibrosis</i> (2022) 21 Supplement 2 (S175-S176).  | Brak zdefiniowania mutacji i wieku        |
| Graziano 2023    | Graziano S, Boldrini F, Pellicano GR, Milo F, Majo F, Cristiani L, Montemitro E, Alghisi F, Bella S, Cutrera R, Focchi AG, Quittner A, Tabarini P. Longitudinal Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor: Multidimensional Assessment of Neuropsychological Side Effects and Physical and Mental Health Outcomes in Adolescents and Adults. <i>Chest</i> , 2023 Nov 3;S0012-3692(23)05689-1.   | Brak zdefiniowania mutacji                |
| Gushue 2023      | Gushue C, Eisner M, Bai S, et al. Impact of Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor on lung disease in cystic fibrosis. <i>Pediatr Pulmonol</i> , 2023; 58: 2308-2316,   | Brak wyników dla mutacji objętych analizą |
| Hamad 2021       | Hamad A.; Hiner D.; Jue V.; Shi Y.; Stoffella S.; Thakar S.; Budzik J.; Chau-Etchepare F.; Dawson D.; Gibb E.; Jahwar S.; Kamerman-Kretzmer R.; Kleinhenz M.; Ly N.; Morrissey B.; Nandalike K.; Perez A.; Yu M.; Evaluation of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on pulmonary function in cystic fibrosis patients; <i>Journal of Cystic Fibrosis</i> (2021) 20 Supplement 2 (S259).  | Brak wyników dla mutacji objętych analizą |



| Kod badania       | Publikacja   | Przyczyny odrzucenia   |
|-------------------|--|--|
| Heidenreich 2023  | Heidenreich JF, Kuhl PJ, Grunz JP, Hendel R, Metz C, Weng AM, Benkert T, Hebestreit H, Bley TA, Köstler H, Veldhoen S, Lung Function in Patients with Cystic Fibrosis before and during CFTR-Modulator Therapy Using 3D Ultrashort Echo Time MRI, <i>Radiology</i> , 2023 Jul;308(1):e230084.  | Brak danych dla wnioskowanego wskazania  |
| HELIO             | Kunzweiler C.; Lou Y.; Morcos B.; Tilimo M.; Wang Z.; Hoffman V.; Topuria I.; Mulder K.; Cerf S.; Elder K.; McGarry L.; WS16,02 Real-world (RW) clinical effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (IVA/TEZ/ELX+IVA) in children with cystic fibrosis aged 6-11 years: interim results from the HELIO study; <i>Journal of Cystic Fibrosis</i> (2023) 22 Supplement 2 (S30).   | Abstrakt konferencyjny, który nie został opublikowany w formie pełnej publikacji |
| Henriksen 2023    | Henriksen E.H.; Sandvik R.M.; Olesen M.F.; Faurholt-Jepsen D.; Skov M.; Pressler T.; Rubak S.; Olesen H.V.; Nielsen K.G.; EPS1.04. Change in lung clearance index in adolescents with cystic fibrosis treated with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor: results from 12 months follow-up in the Danish cystic fibrosis cohort; <i>Journal of Cystic Fibrosis</i> (2023) 22 Supplement 2 (S38).  | Brak danych dla wnioskowanego wskazania  |
| Hergenroeder 2023 | Hergenroeder GE, Faino A, Bridges G, Bartlett LE, Cogen JD, Green N, McNamara S, Nichols DP, Ramos KJ, The impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on fat-soluble vitamin levels in people with cystic fibrosis, <i>J Cyst Fibros</i> , 2023 Nov;22(6):1048-1053.   | Brak wyników dla mutacji objętych analizą  |
| Ibrahim 2023      | Ibrahim H.; Deasy K.; O'Mahony A.T.; McCarthy M.; Dorgan J.; Fleming C.; Howlett C.; McCarthy Y.; Twohig S.; O'Regan P.; Kirwan L.; Maher M.M.; O'Connor O.J.; Plant B.J.; Significant real-world improvement in clinical, radiological and systemic inflammatory outcomes post CFTR modulation with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in cystic fibrosis patients homozygous for the Phe508del mutation; <i>Irish Journal of Medical Science</i> (2022) 191 Supplement 5 (S159). | Brak zdefiniowania wieku   |
| James 2023        | James A, Li G, List R, Lonabaugh K, Smith AD, Barros A, Somerville L, Albon D, Analysis of iron status after initiation of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis. <i>Pediatr Pulmonol</i> , 2023 Dec 13,   | Brak definicji dla populacji heterozygotycznej                                   |
| Jarrett 2022      | Jarrett Z.S.; Boster J.; A Bauer Z.; Aden J.; Warren W.; EFFECT OF ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR (TRIKAFTA) ON GLOBAL SYMPTOMS IN A SINGLE CENTER COHORT OF PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS; <i>Chest</i> (2022) 162:4 Supplement (A1516).  | Brak wyników dla mutacji objętych analizą  |
| Knott-Torcal 2023 | Knott-Torcal C.; Sebastián-Valles F.; Girón Moreno R.M.; Martín-Adán J.C.; Jiménez-Díaz J.; Marazuela M.; Sánchez de la Blanca N.; Fernández-Contreras R.; Arranz-Martín A.; A prospective study to assess the impact of a novel CFTR therapy combination on body composition in patients with cystic fibrosis with F508del mutation; <i>Clinical Nutrition</i> (2023) 42:12 (2468-2474).  | Brak wyników dla mutacji objętych analizą  |
| Konstan 2022      | Konstan M.; Mayer-Hamblett N.; Odem-Davis K.; Emerman I.; VanDevanter D.; Ren C.; Young J.; Zemanick E.; Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulator-induced sweat chloride changes in the cystic fibrosis population from the Characterizing Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Modulated Changes in Sweat Chloride Study: 2022 Update; <i>Journal of Cystic Fibrosis</i> (2022) 21 Supplement 2 (S26-S27).                                  | Brak zdefiniowania mutacji   |
| Korten 2022       | Korten I, Kieninger E, Krueger L, Bullo M, Flück CE, Latzin P, Casaulta C, Boettcher C. Short-Term Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination on Glucose Tolerance in Young People With Cystic Fibrosis-An Observational Pilot Study, <i>Front Pediatr</i> . 2022 Apr 21;10:852551,   | Brak wyników dla mutacji objętych analizą  |
| Kuek 2023         | Kuek S, McCullagh A, Paul E, Armstrong D. Real world outcomes of CFTR modulator therapy in Australian adults and children. <i>Pulm Pharmacol Ther</i> . 2023 Oct;82:102247.  | Brak wyników dla mutacji objętych analizą  |
| Kunovsky 2023     | Kunovsky L.; Stastna N.; Homola L.; Svoboda M.; Pokojova E.; Mala M.; Trna J. The positive nutritional and gastrointestinal effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in the treatment of cystic fibrosis; <i>Pancreatology</i> (2023) 23 Supplement 1 (e26).  | Brak zdefiniowania mutacji   |



| Kod badania            | Publikacja   | Przyczyny odrzucenia                      |
|------------------------|--|---|
| Lahiri 2022            | Lahiri T. Use of sweat chloride testing to assess adherence to and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor treatment in a pediatric cystic fibrosis clinic; <i>Journal of Cystic Fibrosis</i> (2022) 21 Supplement 2 (S109-S110).   | Brak zdefiniowania mutacji                |
| Leo-Hansen 2022        | Leo-Hansen C.; Faurholt-Jepsen D.; Højte C.; Pressler T.; Jeppesen M.; Jensen-Fangel S.; Olesen H.; Ritz C.; Qvist T.; Olsen M. Change in pulmonary function after introduction of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor: Results from the national cystic fibrosis cohort in Denmark; <i>Journal of Cystic Fibrosis</i> (2022) 21 Supplement 2 (S75).  | Brak danych dla wnioskowanego wskazania   |
| Levitte 2023           | Levitte S, Fuchs Y, Wise R, Sellers ZM. Effects of CFTR modulators on serum biomarkers of liver fibrosis in children with cystic fibrosis. <i>Hepatol Commun</i> , 2023 Jan 20;7(2):e0010.   | Brak wyników dla mutacji objętych analizą |
| Lo 2022                | Lo K.; Farsad M.; Turner N.; A Chaudary N.; LONG-TERM IMPACT OF ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR/IVACAFTOR ON CLINICAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS: A SINGLE CENTER'S PERSPECTIVE; <i>Chest</i> (2022) 162:4 Supplement (A1470).   | Brak zdefiniowania mutacji i wieku        |
| Lonabaugh 2023         | Lonabaugh K, Li G, List R, Huang R, James A, Barros A, Somerville L, Albon D, Real world study on elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor impact on cholesterol levels in adults with cystic fibrosis. <i>Pharmacotherapy</i> , 2023 Dec 24.  | Brak wyników dla mutacji objętych analizą |
| Lopes 2023             | Lopes K, Custódio C, Lopes C, Bolas R, Azevedo P, Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor-real-world clinical effectiveness and safety, A single-center Portuguese study. <i>J Bras Pneumol</i> . 2023 Feb 20;49(2):e20220312.  | Nieodpowiednia populacja                  |
| Lurquin 2023           | Lurquin F.; Gohy S.; Hermans M,P.; Preumont V.; Combined CFTR modulator therapies are linked with anabolic benefits and insulin-sparing in cystic fibrosis-related diabetes; <i>Journal of Clinical and Translational Endocrinology</i> (2023) 33 Article Number: 100320   | Brak wyników dla mutacji objętych analizą |
| Ma 2022                | Ma J.; Nandalike K.; Jhavar S.; Kamerman-Kretzmer R.; Shi Y.; Cutaneous rash with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children with cystic fibrosis; <i>Journal of Cystic Fibrosis</i> (2022) 21 Supplement 2 (S22-S23).   | Brak zdefiniowania mutacji                |
| Macconi 2022           | Macconi L, Galici V, Di Maurizio M, Rossi E, Taccetti G, Terlizzi V. Early Effects of Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor Therapy on Magnetic Resonance Imaging in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Lung Disease, <i>J Clin Med</i> , 2022 Jul 22;11(15):4277.  | Brak danych dla wnioskowanego wskazania   |
| McCoy 2023             | McCoy KS, Blind J, Johnson T, Olson P, Raterman L, Bai S, Eisner M, Sheikh SI, Druhan S, Young C, Pasley K. Clinical change 2 years from start of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in severe cystic fibrosis. <i>Pediatr Pulmonol</i> , 2023 Apr;58(4):1178-1184.  | Brak wyników dla mutacji objętych analizą |
| Mehta 2023             | Mehta, A,M,, Lee, I., Li, G, et al, The impact of CFTR modulator triple therapy on type 2 inflammatory response in patients with cystic fibrosis, <i>Allergy Asthma Clin Immunol</i> 19, 66 (2023).  | Brak wyników dla mutacji objętych analizą |
| Nichols 2021           | 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 SM. PROMISE: Working with the CF community to understand emerging clinical and research needs for those treated with highly effective CFTR modulator therapy, <i>J Cyst Fibros</i> , 2021 Mar;20(2):205-212. | Brak danych dla wnioskowanego wskazania   |
| Nichols 2020 (PROMISE) | Nichols D.P.; Paynter A.; Kirby S.; VanDalfsen J.; Khan U.; Heltsh S.L.; Donaldson S.H.; Frederick C.A.; Freedman S.; Gelfond D.; Hoffman L.; Kelly A.; Narkewicz M.R.; Sagel S.; Schwarzenberg S.; Singh P.; Solomon G.M.; Stalvey M.S.; Clancy J.P.; Rowe S.; Clinical effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor: The longitudinal promise study; <i>Pediatric Pulmonology</i> (2020) 55:SUPPL 2 (210-211).                                    | Brak wyników dla mutacji objętych analizą |
| Nieto Royo 2023        | Nieto Royo R, Durán Barata D, Barrios Barreto D, Briceño Franquíz W, Máz Carro L. Safety and effectiveness of treatment with elexacaftor, tezacaftor and ivacaftor in adults with cystic fibrosis, <i>Med Clin (Barc)</i> , 2023 Oct 27;161(8):338-341, English. Spanish.  | Brak wyników dla mutacji objętych analizą |



| Kod badania     | Publikacja   | Przyczyny odrzucenia   |
|-----------------|--|--|
| O'Mahony 2022   | O'Mahony M.; Ridge P.; Bradish S.; Edwards C.; Assessing real-world outcomes in patients with cystic fibrosis treated with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor using a Smartphone app; Journal of Cystic Fibrosis (2022) 21 Supplement 2 (S74-S75).   | Brak zdefiniowania wieku   |
| Pallenberg 2022 | Pallenberg ST, Junge S, Ringshausen FC, Sauer-Heilborn A, Hansen G, Dittrich AM, Tümmler B, Nietert M. CFTR modulation with elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis assessed by the B-adrenergic sweat rate assay, J Cyst Fibros, 2022 May;21(3):442-447.  | Nieodpowiednia populacja   |
| Patel 2024      | Patel T, McBennett K, Sankararaman S, et al, Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on lipid and fat-soluble vitamin levels and association with body mass index. Pediatr Pulmonol, 2024; 1-9.   | Brak wyników dla mutacji objętych analizą  |
| Perez 2023      | Anne Perez, Hilary Vogt, Rebecca S. Pettit; Educational Initiative to Increase Knowledge for Transition to Adult Care in Adolescents With Cystic Fibrosis, The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics 1 December 2023; 28 (8): 741-746.  | Brak zdefiniowania mutacji   |
| Petersen 2022   | Petersen MC, Begnel L, Wallendorf M, Litvin M. Effect of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor on body weight and metabolic parameters in adults with cystic fibrosis, J Cyst Fibros, 2022 Mar;21(2):265-271.   | Brak definicji dla populacji heterozygotycznej                                   |
| Piehler 2023    | Piehler L, Thalemann R, Lehmann C, Thee S, Röhmel J, Syunyaeva Z, Stahl M, Mall MA and Graeber SY (2023). Effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy on mental health of patients with cystic fibrosis, Front. Pharmacol, 14:1179208.   | Brak wyników dla mutacji objętych analizą  |
| Powers 2020     | Powers C, , Yeley J, , Teibel H, . Crowley E, , Brown C,D, Quality of life improvement after initiation of elexacaftor-tezacaftor/ivacaftor: A real-world study. Pediatric Pulmonology 2020 55:SUPPL 2 (275).  | Brak wyników dla mutacji objętych analizą  |
| PROMISE PEDS    | Green N.; Vu P.; Schwarzenberg S.; Freedman S.; Narkewicz M.; Pittman J.; Ratjen F.; Rosenfeld M.; Lusman S. Impact of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor on gastrointestinal outcomes: inflammation, exocrine pancreatic function and fat malabsorption: Report of PROMISE PEDS GI; Journal of Cystic Fibrosis (2023) 22 Supplement 3 (S285-S286).  | Abstrakt konferencyjny, który nie został opublikowany w formie pełnej publikacji |
| PROMISE PEDS A  | Ratjen F.; Pittman J.; Paynter A.; Skalland M.; Heltshe S.; Xie J.; Couture L.; Nichols D.; Rowe S.; Rosenfeld M.; Promise Group T.; Effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children with cystic fibrosis: The pediatric PROMISE study; Journal of Cystic Fibrosis (2022) 21 Supplement 2 (S100-S101).   | Brak wyników dla mutacji objętych analizą  |
| PROMISE PEDS B  | Duong J.T.; Pope C.E.; Hayden H.S.; Miller C.; Raftery D.; Salipante S.J.; Pittman J.; Ratjen F.; Rosenfeld M.; Rowe S.M.; Solomon G.M.; Nichols D.; Hoffman L.R.; EPS5.02 Faecal microbiota changes in patients with cystic fibrosis with 6 months of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor: preliminary findings from the PROMISE study; Journal of Cystic Fibrosis (2023) 22 Supplement 2 (S49). | Abstrakt konferencyjny, który nie został opublikowany w formie pełnej publikacji |
| PROMISE PEDS C  | Duong J.T.; Pope C.E.; Hayden H.S.; Miller C.; Raftery D.; Salipante S.J.; Pittman J.; Ratjen F.; Rosenfeld M.; Hoffman L.R.; FECAL MICROBIOTA CHANGES IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS WITH 1 MONTH OF CFTR MODULATOR THERAPY ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR: PRELIMINARY FINDINGS FROM THE PROMISE PEDIATRICS STUDY; Gastroenterology (2023) 164:6 Supplement (S-929-S-930).               | Abstrakt konferencyjny, który nie został opublikowany w formie pełnej publikacji |
| PROMISE PEDS D  | Duong J.; Pope C.; Hayden H.; Miller C.; Raftery D.; Salipante S.; Pittman J.; Ratjen F.; Rosenfeld M.; Hoffman L.; Composition of fecal microbiota and bile acid abundances with 1 month of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in pediatric patients with cystic fibrosis: Preliminary findings from PROMISE Pediatrics Study; Journal of Cystic Fibrosis (2022) 21 Supplement 2 (S126-S127).   | Abstrakt konferencyjny, który nie został opublikowany w formie pełnej publikacji |
| Purdy 2022      | Purdy A.; Vogt H. Impacts of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on days of antibiotic treatment in people with cystic fibrosis; Journal of Cystic Fibrosis (2022) 21 Supplement 2 (S375-S376).   | Brak zdefiniowania mutacji   |



| Kod badania       | Publikacja  | Przyczyny odrzucenia                      |
|-------------------|---|---|
| Rhudy 2022        | Rhudy C.; Kormelink L.; Taylor B.; Hegnauer S.; Autry E.; Zeltner M.; Real-world efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in decreasing cystic fibrosis pulmonary exacerbations in health-system based specialty pharmacy patients; Journal of Cystic Fibrosis (2022) 21 Supplement 2 (S150).   | Brak zdefiniowania mutacji i wieku        |
| RISE              | Els van der Heijden, Rutger M, van den Bor, Cornelis K, van der Ent, Sanne L, Nijhof, Sabine E,I, van der Laan; The RISE study protocol: resilience impacted by positive stressful events for people with cystic fibrosis; ERJ Open Research May 2023, 9 (3) 00535-2022.  | Protokół badania                          |
| Robinson 2022     | Robinson N.; Gordon A.; Hunt L.; Hardisty G.; Gray R. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor treatment improves cystic fibrosis quality of life over multiple domains; Journal of Cystic Fibrosis (2022) 21 Supplement 1 (S134).  | Brak zdefiniowania mutacji i wieku        |
| Ross 2023         | Ross M.; Cahalan S.; Goehring B.E.N.; Troost J.; Simon R.; Wang Y.; Han M.K.; Murray S.; Jia S. ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR IS ASSOCIATED WITH INCREASED PREVALENCE OF HYPERTENSION IN CYSTIC FIBROSIS; Chest (2023) 164:4 Supplement (A3919-A3920).   | Brak zdefiniowania mutacji                |
| Sankararaman 2023 | Sankararaman S.; Zhang L.; Retuerto M.; Sun X.; Schindler T.; Roesch E.; Drumm M.; Sferra T.J.; Ghannoum M.; IMPACT OF ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR ON THE GUT MICROBIOME IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS - A PILOT STUDY; Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition (2023) 77:1 Supplement 1 (S500-S502).   | Brak interesujących danych                |
| Sapru 2022        | Sapru K.; Patterson S.; Barry P.; Bright-Thomas R.; Jones A. Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy on older adults with cystic fibrosis; Journal of Cystic Fibrosis (2022) 21 Supplement 2 (S14).  | Brak zdefiniowania mutacji                |
| Sapru 2022b       | Sapru K.; Patterson S.L.; Barry P.J.; Bright-Thomas R.; Jones A.M. What is the impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) therapy on clinical response of cystic fibrosis patients aged $\geq 40$ years and their comorbidities?; Journal of Cystic Fibrosis (2022) 21 Supplement 1 (S109).   | Brak zdefiniowania mutacji                |
| Sawant 2023       | Sawant A.P.; Spoletini G.; Sauntally H.A.; Etherington C. Clifton I.J.; Peckham D.G. Dermatological reactions to elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor: experience within a regional adult cystic fibrosis centre; Journal of Cystic Fibrosis (2023) 22 Supplement 2 (S82).  | Brak zdefiniowania mutacji                |
| Schaupp 2023      | Schaupp L.; Addante A.; Völler M.; Fentker K.; Bardua M.; Kuppe A.; Duerr J.; Piehler L.; Röhmel J.; Thee S.; Kirchner M.; Ziehm M.; Lauster D.; Haag R.; Gradzielski M.; Stahl M.; Mertins P.; Boutin S.; Graeber S.; Mall M. Longitudinal effects of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor therapy on airway infection and inflammation in people with cystic fibrosis; Journal of Cystic Fibrosis (2023) 22 Supplement 3 (S35).                           | Nieodpowiednia populacja                  |
| Schaupp 2023b     | Schaupp L.; Addante A.; Völler M.; Fentker K.; Bardua M.; Kuppe A.; Duerr J.; Piehler L.; Röhmel J.; Thee S.; Kirchner M.; Ziehm M.; Lauster D.; Haag R.; Gradzielski M.; Stahl M.; Mertins P.; Boutin S.; Graeber S.Y.; Mall M.A.; EPS6.01 Effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy on sputum viscoelasticity, airway infection and inflammation in patients with cystic fibrosis; Journal of Cystic Fibrosis (2023) 22 Supplement 2 (S52). | Brak danych dla wnioskowanego wskazania   |
| Schechter 2022    | Schechter M.; Anaya N.; Arteaga-Solis E.; Bagal S.; Morlando Geiger J.; McGarry L.; Oster G.; Van Brunt K.; Weycker D.; Wu H. Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on healthcare resource utilization and costs among people with cystic fibrosis aged $\geq 12$ years in the US: A retrospective analysis using commercial and Medicaid claims databases; Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy (2022) 28:10 A-Supplement (S89).        | Brak danych dla wnioskowanego wskazania   |
| Schechter 2023    | Schechter, M,S, Sabater-Anaya, N., Oster, G, et al, Impact of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Healthcare Resource Utilization and Associated Costs Among People With Cystic Fibrosis in the US: A Retrospective Claims Analysis. Pulm Ther 9, 479-498 (2023)  | Brak zdefiniowania mutacji                |
| Schembri 2023     | Schembri L. Warraich S, Bentley S, Carr SB, Balfour-Lynn W, Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on fat-soluble vitamin levels in children with cystic fibrosis, J Cyst Fibros, 2023 Sep;22(5):843-846.   | Brak wyników dla mutacji objętych analizą |



| Kod badania    | Publikacja   | Przyczyny odrzucenia                                  |
|----------------|--|---|
| Schmidt 2023   | Schmidt H, Höpfer LM, Wohlgemuth L, Knapp CL, Mohamed AOK, Stukan L, Münnich F, Hüskén D, Kolter AS, Stratmann AEP, Müller P, Braun CK, Fabricius D, Bode SFN, Huber-Lang M, Messerer DAC, Multimodal analysis of granulocytes, monocytes, and platelets in patients with cystic fibrosis before and after Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor treatment, <i>Front Immunol</i> , 2023 Jun 29;14:1180282.  | Brak wyników dla mutacji objętych analizą             |
| Schütz 2023    | Schütz K, Pallenberg ST, Kotsendorn J, DeLuca D, Sukdolak C, Minso R, Büttner T, Wetzke M, Dopfer C, Sauer-Heilborn A, Ringshausen FC, Junge S, Tümmeler B, Hansen G and Dittrich A-M (2023). Spirometric and anthropometric improvements in response to elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor depending on age and lung disease severity, <i>Front. Pharmacol</i> , 14:1171544.  | Brak zdefiniowania mutacji                            |
| Scully 2022    | Scully KJ, Marchetti P, Sawicki GS, Uluer A, Cernadas M, Cagnina RE, Kennedy JC, Putman MS, The effect of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) on glycemia in adults with cystic fibrosis, <i>J Cyst Fibros</i> , 2022 Mar;21(2):258-263.  | Brak wyników dla mutacji objętych analizą             |
| Shiner 2022    | Shiner E.; Chapman L.; Channon K.; Fearnley J.; Eggink B.; Mathieson T.; Beech A.; Tebbutt E.; Waller M.; Real-world experience of patient outcomes following 1 year of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor treatment at a single adult cystic fibrosis centre; <i>Journal of Cystic Fibrosis (2022) 21 Supplement 1 (S85)</i> .  | Brak zdefiniowania mutacji                            |
| Solomon 2023   | Solomon G.; Linnemann R.; Rich R.; Streby A.; Hunter E.; Buehler B.; Hunt W.; McNicholas C.; Bai S.; Westbrook A.; Suzuki S.; Davis B.; Sorscher E. Interim results of an open-label trial to evaluate elexacaftor-tezacaftor/ivacaftor in individuals with cystic fibrosis and an N1303K mutation who are not eligible for modulator treatment; <i>Journal of Cystic Fibrosis (2023) 22 Supplement 3 (S128)</i> .   | Nieodpowiednia populacja                              |
| Stastna 2023   | Stastna N.; Kunovsky L.; Svoboda M.; Pokojova E.; Homola L.; Mala M.; Gracova Z.; Jerabkova B.; Skrickova J.; Trna J.; Impact of the elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on the nutrition parameters and gastrointestinal symptoms in adult cystic fibrosis patients in the cystic fibrosis centre of Brno, Czech Republic; <i>Journal of Cystic Fibrosis (2023) 22 Supplement 2 (S164)</i> .   | Brak zdefiniowania mutacji                            |
| Steinke 2023   | Steinke E, Stahl M. Sustained Improvement of Cystic Fibrosis Lung Disease following Initiation of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Therapy: Lessons from Real-World Studies, <i>Am J Respir Crit Care Med</i> , 2023 Nov 1;208(9):911-913.   | Brak danych dla wnioskowanego wskazania               |
| Sutharsan 2023 | Sutharsan S.; Dillenhöfer S.; Welsner M.; Stehling F.; Brinkmann F.; Burkhart M.; Ellemunter H.; Dittrich A.; Smaczny C.; Eickmeier O.; Kappler M.; Schwarz C.; Sieber S.; Naehrig S.; Naehrlich L.; Impact of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor on lung function, nutritional status. Pulmonary exacerbation and sweat chloride in people with cystic fibrosis: real-world evidence from German Cystic Fibrosis Registry; <i>Journal of Cystic Fibrosis (2023) 22 Supplement 3 (S147-S148)</i> . | Brak wyników dla mutacji objętych analizą             |
| Taelman 2023   | Taelman V, Declercq D, Van Biervliet S, Weygaerde YV, Lapauw B, Van Braeckel E, Effect of 18 months elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor on body mass index and glycemic control in adults with cystic fibrosis. <i>Clin Nutr ESPEN</i> , 2023 Dec;58:73-78,   | Brak definicji dla populacji innej niż homozygotyczna |
| Tagliati 2022  | Tagliati C, Pantano S, Lanni G, Battista D, Marcucci M, Fogante M, Argalia G, Paci E, Pressanti GL, Ying M, Ripani P. Sinus Disease Grading on Computed Tomography Before and After Modulating Therapy in Adult Patients with Cystic Fibrosis, <i>J Belg Soc Radiol</i> , 2022 Jun 14;106(1):57.   | Brak zdefiniowania mutacji                            |
| Tan 2023       | Tan Y,L.; Murad A.; Lord C.; Robson E.; Effect of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) on sweat chloride levels in children with cystic fibrosis (CF) - a real-world experience; <i>Journal of Cystic Fibrosis (2023) 22 Supplement 2 (S75)</i> .  | Brak danych dla wnioskowanego wskazania               |
| Tertizzi 2021  | Tertizzi V, Colangelo C, Marsicovetere G, D'Andria M, Francalanci M, Innocenti D, Masì E, Avarello A, Taccetti G, Amato F, Comegna M, Castaldo G, Salvatore D, Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Therapy in Three Subjects with the Cystic Fibrosis Genotype Phe508del/Unknown and Advanced Lung Disease, <i>Genes (Basel)</i> , 2021 Jul 29;12(8):1178.   | Nieodpowiednia populacja                              |



| Kod badania          | Publikacja  | Przyczyny odrzucenia                       |
|----------------------|---|--|
| Truong 2022          | Truong C.; Akong K.; Romanowski G.; Lim M.; Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulator-associated liver inflammation in pediatric cystic fibrosis; Journal of Cystic Fibrosis (2022) 21 Supplement 2 (S153-S154).  | Brak zdefiniowania mutacji                 |
| Westhölter 2022      | Westhölter D. Schumacher F. Wülfinghoff N. Sutharsan S. Strassburg S. Kleuser B. Horn PA. Reuter S. Gulbins E. Taube C. Welsner M. CFTR modulator therapy alters plasma sphingolipid profiles in people with cystic fibrosis, J Cyst Fibros, 2022 Jul;21(4):713-720.  | Brak wyników dla mutacji objętych analizą  |
| Wood 2023            | Wood M, Babowicz F, Kennedy AG, Antell M, Gilhooly E, Tompkins BJ, Reddy SS, Incidence of transaminitis in adults with cystic fibrosis taking elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. J Am Pharm Assoc (2003), 2023 May-Jun;63(3):920-924.  | Brak wyników dla mutacji objętych analizą. |
| Yaacoby-Bianu 2023   | Yaacoby-Bianu K.; Dagan A.; Cohen-Cymbarknoh M.; Tsviban L.; Gur M.; Tripto-Golan I.; Shteinberg M.; Kerem E.; Livnat G.; Efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis with normal/near normal FEV1 ( $\geq 70\%$ ); Journal of Cystic Fibrosis (2023) 22 Supplement 2 (S79).  | Brak danych dla wnioskowanego wskazania    |
| Yule 2022            | Yule A.; Ng C.; Dellschaft N.; Hoad C.; Stewart I.; Marciari L.; Gowland P.; Major G.; Spiller R.; Smyth A.; Magnetic resonance imaging metrics in cystic fibrosis before and after elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor—the Gut Imaging for Function and Transit in Cystic Fibrosis 3 Study; Journal of Cystic Fibrosis (2022) 21 Supplement 2 (S139). | Brak danych dla wnioskowanego wskazania    |
| Zhang 2022           | Zhang L.; Albon D.; Jones M.; Smith A.; Bruschiwein H.; Sleep disturbances after initiation of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy; Journal of Cystic Fibrosis (2022) 21 Supplement 2 (S72)  | Brak zdefiniowania mutacji                 |
| Zomer-van Ommen 2023 | Zomer-van Ommen D.; Kos R.; Altenburg J.; Bodewes F.; Heijerman H.; Ploeger M.; Verkleij M.; Zwitterloot A.; Zwolsman M.; Janssens H. Real-life efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in the Dutch cystic fibrosis population; Journal of Cystic Fibrosis (2023) 22 Supplement 2 (S97).  | Brak zdefiniowania mutacji                 |

## Opracowania wtórne

Tab. 74. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.

| Kod badania    | Publikacja   | Przyczyny odrzucenia      |
|----------------|--|---------------------------|
| Aalbers 2021   | Aalbers BL, Bronsveld I, Hofland RW, Heijerman HGM, Management of Individual Patient Expectations When Starting with Highly Effective CFTR Modulators. J Pers Med, 2021 Aug 19;11(8):811.  | Przegląd niesystematyczny |
| Bacalhau 2023  | Bacalhau M. Camargo M, Magalhães-Ghiotto GAV, Drumond S. Castelletti CHM, Lopes-Pacheco M. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: A Life-Changing Triple Combination of CFTR Modulator Drugs for Cystic Fibrosis. Pharmaceuticals (Basel), 2023 Mar 8;16(3):410.                                | Przegląd niesystematyczny |
| 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, 2021 Jul;121(7):1364-1378, e2. | Nieodpowiednia populacja  |
| Barry 2021     | Barry PJ, Taylor-Cousar JL. Triple combination cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulator therapy in the real world - opportunities and challenges. Curr Opin Pulm Med, 2021 Nov 1;27(6):554-566.   | Przegląd niesystematyczny |
| Choong 2022    | Choong E, Sauty A, Koutsokera A, Blanchon S, André P, Decosterd L, Therapeutic Drug Monitoring of Ivacaftor, Lumacaftor, Tezacaftor, and Elexacaftor in Cystic Fibrosis: Where Are We Now? Pharmaceuticals, 2022 Aug 11;14(8):1674.  | Przegląd niesystematyczny |
| Dagenais 2021  | Dagenais, R.V.E.; Su, V.C.; Quon, B.S. Real-World Safety of CFTR Modulators in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review, J. Clin. Med. 2021, 10, 23.  | Przegląd badań RWE        |
| Edmondson 2021 | Edmondson C. Course CW, Doull I. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators for cystic fibrosis: a new dawn? Arch Dis Child, 2021 Oct;106(10):941-945.   | Przegląd niesystematyczny |



| Kod badania    | Publikacja  | Przyczyny odrzucenia                      |
|----------------|---|---|
| Gavioli 2021   | Gavioli EM, Guardado N, Haniff F, Deiab N, Vider E, A current review of the safety of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators, J Clin Pharm Ther. 2021 Apr;46(2):286-294.  | Przegląd niesystematyczny                 |
| Gragmena 2021  | Gramegna A. Contarini M, Bindo F, Aliberti S, Blasi F, Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor: The new paradigm to treat people with cystic fibrosis with at least one p,Phe508del mutation. Curr Opin Pharmacol, 2021 Apr;57:81-88.  | Przegląd niesystematyczny                 |
| 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 Aug 16;21(16):5882.   | Brak danych dla wnioskowanego wskazania   |
| Haq 2022       | Haq I, Almulhem M, Soars S, Poulton D, Brodrie M. Precision Medicine Based on CFTR Genotype for People with Cystic Fibrosis. Pharmgenomics Pers Med, 2022 Feb 5;15:91-104.  | Przegląd niesystematyczny                 |
| Heneghan 2022  | Heneghan M.; 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); Thorax (2022) 77 Supplement 1 (A118-A119).   | Brak wyników dla mutacji objętych analizą |
| Heneghan 2023b | Heneghan M.; Southern K.; Murphy J.; Sinha I.; Nevitt S.; Systematic review of corrector modulator therapy for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del); Journal of Cystic Fibrosis (2023) 22 Supplement 3 (S55).   | Abstrakt konferencyjny                    |
| Hisert 2023    | Hisert KB, Birket SE, Clancy JP, Downey DG, Engelhardt JF, Fajac I, Gray RD, Lachowicz-Scroggins ME, Mayer-Hamblett N, Thibodeau P, Tuggle KL, Wainwright CE, De Boeck K. Understanding and addressing the needs of people with cystic fibrosis in the era of CFTR modulator therapy, Lancet Respir Med, 2023 Oct;11(10):916-931. | Brak danych dla wnioskowanego wskazania   |
| Jaques 2020    | Jaques R, Shakeel A, Hoyle C, Novel therapeutic approaches for the management of cystic fibrosis, Multidiscip Respir Med, 2020 Nov 26;15(1):690,  | Przegląd niesystematyczny                 |
| Jordan 2023    | Jordan KD, Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Hoppe JE, Managing cystic fibrosis in children aged 6-11yrs: a critical review of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor combination therapy, Expert Rev Respir Med, 2023 Feb;17(2):97-108.   | Przegląd niesystematyczny                 |
| Kapouni 2023   | Kapouni N, Moustaki M, Douros K, Loukou I, Efficacy and Safety of Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review. Children (Basel), 2023 Mar 15;10(3):554.   | Przegląd niesystematyczny                 |
| King 2022      | King JA, Nichols AL, Bentley S, Carr SB, Davies JC, An Update on CFTR Modulators as New Therapies for Cystic Fibrosis. Paediatr Drugs, 2022 Jul;24(4):321-333.  | Przegląd niesystematyczny                 |
| Lehr 2022      | Lehr CJ, Pilewski JM. Cystic fibrosis: candidate selection and impact of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator therapy. Curr Opin Organ Transplant, 2022 Jun 1;27(3):198-203.   | Przegląd niesystematyczny                 |
| Mall 2020      | Mall MA, Mayer-Hamblett N, Rowe SM. Cystic Fibrosis: Emergence of Highly Effective Targeted Therapeutics and Potential Clinical Implications, Am J Respir Crit Care Med, 2020 May 15;201(10):1193-1208.   | Przegląd niesystematyczny                 |
| Middleton 2021 | Middleton PG, Taylor-Cousar JL, Development of elexacaftor - tezacaftor - ivacaftor: Highly effective CFTR modulation for the majority of people with Cystic Fibrosis, Expert Rev Respir Med, 2021 Jun;15(6):723-735.   | Przegląd niesystematyczny                 |
| Ong 2023       | Ong T, Ramsey BW. Cystic Fibrosis: A Review, JAMA, 2023 Jun 6;329(21):1859-1871.  | Przegląd niesystematyczny                 |
| Ramsey 2023    | Ramsey B, Correll CU, DeMaso DR, McKone E, Tullis E, Taylor-Cousar JL, Chu C, Volkova N, Ahluwalia N, Waltz D, Tian S, Mall MA, Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Treatment and Depression-related Events, Am J Respir Crit Care Med, 2023 Oct 27.   | Przegląd niesystematyczny                 |
| Regard 2022    | Regard L, Martin C, Burnet E, Da Silva J, Burgel PR. CFTR Modulators in People with Cystic Fibrosis: Real-World Evidence in France. Cells, 2022 May 28;11(11):1769.   | Przegląd niesystematyczny                 |
| Regard 2023    | Regard L, Martin C, Da Silva J, Burgel PR. CFTR Modulators: Current Status and Evolving Knowledge. Semin Respir Crit Care Med, 2023 Apr;44(2):186-195.  | Przegląd niesystematyczny                 |
| Ridley 2020    | Ridley K, Condren M, Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: The First Triple-Combination Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulating Therapy, J Pediatr Pharmacol Ther. 2020;25(3):192-197.   | Przegląd niesystematyczny                 |



| Kod badania           | Publikacja   | Przyczyny odrzucenia                    |
|-----------------------|--|---|
| Roda 2022             | Roda J, Pinto-Silva C, Silva IAI, et al, New drugs in cystic fibrosis: what has changed in the last decade? <i>Therapeutic Advances in Chronic Disease</i> . 2022;13.  | Brak danych dla wnioskowanego wskazania |
| Salazar-Barragan 2023 | Salazar-Barragan M, Taub DR. The Effects of Elexacaftor, Tezacaftor, and Ivacaftor (ETI) on Blood Glucose in Patients With Cystic Fibrosis: A Systematic Review. <i>Cureus</i> , 2023 Jul 11;15(7):e41697.   | Brak danych dla wnioskowanego wskazania |
| Shteinberg 2020       | Shteinberg M, Taylor-Cousar JL, Impact of CFTR modulator use on outcomes in people with severe cystic fibrosis lung disease, <i>Eur Respir Rev</i> , 2020 Mar 20;29(155):190112.   | Przegląd niesystematyczny               |
| Silva Filho 2024      | Silva Filho LVRFD, Athanazio RA, Tonon CR, Ferreira JC, Tanni SE. Use of elexacaftor+tezacaftor+ivacaftor in individuals with cystic fibrosis and at least one F508del allele: a systematic review and meta-analysis, <i>J Bras Pneumol</i> , 2024 Jan 5;49(6):e20230187.  | Brak danych dla wnioskowanego wskazania |
| Southern 2020         | Southern KW, Murphy J, Sinha IP, Nevitt SJ. 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 Dec 17;12(12):CD010966.  | Starsza wersja przeglądu Heneghan 2023  |
| van der Meer 2021     | van der Meer R, Wilms E, Heijerman H, G.M. CFTR Modulators: Does One Dose Fit All? <i>J. Pers. Med</i> , 2021. 11. 458.  | Przegląd niesystematyczny               |
| VanElzakker 2023      | VanElzakker MB, Tillman EM, Yonker LM, Ratai EM, Georgiopoulos AM, Neuropsychiatric adverse effects from CFTR modulators deserve a serious research effort. <i>Curr Opin Pulm Med</i> , 2023 Nov 1;29(6):603-609.  | Przegląd niesystematyczny               |
| Xu 2023               | Xu W, Wu T, Zhou Z and Zuo Z (2023); Efficacy and safety profile of elexacaftortezacaftor-ivacaftor triple therapy on cystic fibrosis: a systematic review and single arm meta-analysis,; <i>Front. Pharmacol</i> , 14:1275470.  | Brak danych dla wnioskowanego wskazania |
| Yousif Hamdan 2023    | Yousif Hamdan AH, Zakaria F, Lourdes Pormento MK, Lawal OS, Opiogbe A, Zahid S, Guntipalli P, Nasr U, Hasan Rizvi SA. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Protein Modulators in Children and Adolescents with different CF Genotypes - Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Curr Rev Clin Exp Pharmacol</i> , 2023 Feb. | Niewłaściwa populacja                   |
| Zaher 2021            | Zaher A, ElSaygh J, ElSORI D, ElSaygh H, Sanni A, A Review of Trikafta: Triple Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Modulator Therapy. <i>Cureus</i> , 2021 Jul 3;13(7):e16144.  | Brak danych dla wnioskowanego wskazania |

## Aneks 4. Wyniki przeszukiwania rejestrów badań klinicznych

### Clinicaltrials.gov

Tab. 75. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

| NCT                             | Nazwa badania   | Interwencja            | Komparator             | Wyniki na stronie rejestru | Zidentyfikowane publikacje   | Status badania           |
|---------------------------------|-----------------|------------------------|------------------------|----------------------------|------------------------------|--------------------------|
| NCT04537793                     | AURORA 2-5      | IVA/TEZ/ELX+IVA + IVA  | -                      | Tak                        | Southern 2020                | Zakończone               |
| NCT05153317                     | AURORA 2-5 OLE  | IVA/TEZ/ELX+IVA + IVA  | -                      | Nie                        | -                            | Zapisy na zaproszenie    |
| NCT04183790                     | AURORA 6-11 OLE | IVA/TEZ/ELX+IVA + IVA  | -                      | Nie                        | Southern 2020                | Aktywne, nie rekrutujące |
| NCT04058353                     | Barry 2021      | IVA/TEZ/ELX+IVA + IVA  | IVA oraz TEZ/IVA + IVA | Tak                        | Barry 2021                   | Zakończone               |
| NCT04058366                     | Barry 2021 OLE  | IVA/TEZ/ELX+IVA + IVA  | -                      | Tak                        | -                            | Zakończone               |
| NCT04353817                     | GALILEO         | IVA/TEZ/ELX+IVA + IVA  | Placebo                | Tak                        | -                            | Zakończone               |
| NCT04545515                     | GALILEO OLE     | IVA/TEZ/ELX+IVA + IVA  | -                      | Nie                        | -                            | Zakończone               |
| NCT03691779                     | AURORA 6-11     | IVA/TEZ/ELX+IVA + IVA  | -                      | Tak                        | Zemanick 2021; Southern 2020 | Zakończone               |
| <b>Badania dla komparatorów</b> |                 |                        |                        |                            |                              |                          |
| NCT02797132                     | McNamara 2019   | LUM/IVA                | -                      | Tak                        | McNamara 2019                | Zakończone               |
| NCT03559062                     | VX16-661-115    | TEZ/IVA + IVA          | Placebo oraz IVA       | Tak                        | Southern 2020                | Zakończone               |
| NCT02392234                     | EVOLVE          | TEZ/IVA + IVA oraz IVA | Placebo                | Tak                        | Southern 2020; Rowe 2017     | Zakończone               |

### clinicaltrialsregister.eu

Tab. 76. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.

| Numer kodowy protokołu sponsora | Nazwa badania | Interwencja           | Komparator  | Wyniki na stronie rejestru | Zidentyfikowane publikacje | Status badania |
|---------------------------------|---------------|-----------------------|-------------|----------------------------|----------------------------|----------------|
| VX20-445-112                    | Brak danych   | IVA/TEZ/ELX+IVA + IVA | Brak danych | Nie                        | Nie                        | W trakcie      |
| VX20-445-119                    | GALILEO OLE   | IVA/TEZ/ELX+IVA + IVA | -           | Tak                        | Nie                        | Zakończone     |
| VX19-445-116                    | GALILEO       | IVA/TEZ/ELX+IVA + IVA | Placebo     | Tak                        | Nie                        | Zakończone     |

| Numer kodowy protokołu sponsora | Nazwa badania   | Interwencja            | Komparator             | Wyniki na stronie rejestru | Zidentyfikowane publikacje | Status badania |
|---------------------------------|-----------------|------------------------|------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------|
| VX20-445-111                    | AURORA 2-5      | IVA/TEZ/ELX+IVA + IVA  | -                      | Tak                        | Nie                        | Zakończone     |
| VX18-445-106                    | AURORA 6-11     | IVA/TEZ/ELX+IVA + IVA  | -                      | Tak                        | Nie                        | Zakończone     |
| VX19-445-107                    | AURORA 6-11 OLE | IVA/TEZ/ELX+IVA + IVA  | -                      | Nie                        | Nie                        | W trakcie      |
| VX18-445-104                    | Barry 2021      | IVA/TEZ/ELX+IVA + IVA  | IVA oraz TEZ/IVA + IVA | Tak                        | Nie                        | Zakończone     |
| VX18-445-110                    | Barry 2021 OLE  | IVA/TEZ/ELX+IVA + IVA  | -                      | Tak                        | Nie                        | Zakończone     |
| <b>Badania dla komparatorów</b> |                 |                        |                        |                            |                            |                |
| VX15-809-115                    | McNamara 2019   | LUM/IVA                | -                      | Tak                        | Nie                        | Zakończone     |
| VX16-661-115                    | VX16-661-115    | TEZ/IVA + IVA          | Placebo oraz IVA       | Tak                        | Nie                        | Zakończone     |
| VX14-661-108                    | EVOLVE          | TEZ/IVA + IVA oraz IVA | Placebo                | Tak                        | Nie                        | Zakończone     |



## Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 77. Kryteria włączenia i wykluczenia.

| Badanie    | Kryteria włączenia   | Kryteria wykluczenia   |
|------------|--|--|
| AURORA 2-5 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pisemna zgoda rodzica lub opiekuna prawnego uczestnika;</li> <li>• Wiek pacjenta od 2 do 5 lat włącznie w dniu wyrażenia świadomej zgody;</li> <li>• w Części A pacjenci o masie ciała <math>\geq 14</math> kg w pierwszym dniu badania. W części B pacjenci o masie ciała <math>\geq 10</math> kg podczas wizyty przesiewowej;</li> <li>• potwierdzona diagnoza mukowiscydozy (CF) określona przez badacza;</li> <li>• w części A, homozygotyczny dla F508del (genotyp F/F) lub heterozygotyczny dla F508del i mutacji MF, która nie reaguje na ivacaftor (IVA) i tezacaftor (TEZ)/IVA (genotypy F/MF). W części B występowała co najmniej jedna mutacja F508del w genie regulatora przewodnictwa przez błonowego CF (CFTR) lub mutacja CFTR reagująca na elexacaftor (ELX)/TEZ/IVA;</li> <li>• genotyp został potwierdzony podczas wizyty przesiewowej. Ocena ta nie musiała być powtarzana w przypadku potwierdzonych uczestników w Części A, którzy chcieli uczestniczyć w Części B;</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia jakiegokolwiek choroby lub jakiegokolwiek stanu klinicznego, który w opinii badacza, mógł mieć wpływ na wyniki badania lub stwarzać dodatkowe ryzyko podczas podawania uczestnikowi badanego leku (leków). Obejmowało to, ale nie ograniczało się do następujących: <ul style="list-style-type: none"> <li>o klinicznie istotna marskość wątroby z lub bez nadciśnienia wrotnego, o przeszczep narządów twardych lub układu krwiotwórczego,</li> <li>o nowotwór;</li> </ul> </li> <li>• wszelkie klinicznie istotne nieprawidłowości laboratoryjne podczas wizyty przesiewowej, które mogłyby zakłócić ocenę badania lub stanowić nadmierne ryzyko dla uczestnika (według uznania badacza);</li> <li>• którekolwiek z poniższych nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych podczas badania przesiewowego: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Hemoglobina <math>&lt; 10</math> g/dl,</li> <li>o bilirubina całkowita,</li> <li>o transaminaza asparaginianowa (AST) lub transaminaza alaninowa (ALT) <math>\geq 2 \times</math> górna granica normy (GGN),</li> <li>o fosfataza alkaliczna lub gamma-glutamylotransferaza <math>\geq 3 \times</math> GGN,</li> <li>o nieprawidłowa czynność nerek definiowana jako współczynnik filtracji kłębuszkowej <math>\leq 45</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (obliczony za pomocą równania Counahana-Barratta);</li> </ul> </li> </ul> |

| Badanie | Kryteria włączenia  | Kryteria wykluczenia   |
|---------|---|--|
|         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• uczestnicy, którzy zostali włączeni do badania i których genotyp przesiewowy nie potwierdził kwalifikowalności do badania, zostali wyłączeni z badania;</li> <li>• stabilna choroba CF na początku okresu leczenia, zgodnie z oceną badacza;</li> <li>• deklaracja pozostania na stabilnym schemacie leczenia mukowiscydozy (innym niż modulatory CFTR) do 15. dnia (część A) lub do 24. tygodnia (część B) lub w stosownych przypadkach, do wizyty kontrolnej dotyczącej bezpieczeństwa;</li> <li>• według oceny badacza, rodzic lub opiekun prawny był w stanie zrozumieć wymagania, ograniczenia i instrukcje protokołu, oraz był w stanie zapewnić, że uczestnik będzie przestrzegał i prawdopodobnie ukończy badanie zgodnie z planem;</li> <li>• jeśli przesiewowy wynik genotypu CFTR nie został otrzymany przed podaniem pierwszej dawki badanego leku, poprzedni raport laboratoryjny dotyczący genotypu CFTR mógł zostać wykorzystany do ustalenia kwalifikowalności.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ostra infekcja górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrenie płuc (PEX) lub zmiany w leczeniu (w tym antybiotykami) choroby płuc w ciągu 28 dni przed dniem 1 (pierwsza dawka badanego leku);</li> <li>• zakażenie płuc drobnoustrojami związanymi z szybszym pogorszeniem stanu płuc (w tym między innymi Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa i Mycobacterium abscessus), w przypadku uczestników, u których w przeszłości występowały dodatnie wyniki posiewów, badacz zastosował następujące kryteria w celu ustalenia, czy pacjent był wolny od zakażenia takimi organizmami: <ul style="list-style-type: none"> <li>o uczestnik nie miał dodatniego wyniku posiewu z dróg oddechowych na obecność tych drobnoustrojów w ciągu 12 miesięcy przed datą świadomej zgody,</li> <li>o uczestnik miał co najmniej dwa negatywne wyniki posiewów z dróg oddechowych na obecność takich organizmów w ciągu 12 miesięcy przed datą świadomej zgody. Przy czym pierwszy i ostatni z nich dzieliły co najmniej 3 miesiące, a ostatni w ciągu 6 miesięcy przed datą świadomej zgody;</li> </ul> </li> <li>• Ostra choroba niezwiązana z mukowiscydozą (np. zapalenie żołądka i jelit) w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką badanego leku (dzień 1);</li> <li>• bieżący lub wcześniejszy udział w badaniu leku eksperymentalnego (w tym w badaniach nad lekiem ELX z jednoczesnym podawaniem innych leków badanych lub bez nich) w ciągu 28 dni od wizyty przesiewowej</li> </ul> |



| Badanie | Kryteria włączenia   | Kryteria wykluczenia   |
|---------|--|--|
|         |  | <p>o wymagany okres wymywania wynoszący pięć końcowych okresów półtrwania poprzedniego badanego leku lub 28 dni, w zależności od tego, który z tych okresów był dłuższy,</p> <p>o czas, który upłynął, mógł być dłuższy, jeśli wymagają tego lokalne przepisy,</p> <p>o uwaga: stały udział w badaniu nieinterwencyjnym (w tym badania obserwacyjne) było dozwolone;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie leku objętego ograniczeniami w określonym czasie przed pierwszą dawką badanego leku;</li> <li>• bliskim krewnym uczestnika był badacz lub jego zastępca, asystent badawczy, farmaceuta, koordynator badania lub inny personel bezpośrednio zaangażowany w prowadzenie badania;</li> <li>• tylko Część B: podwyższona aktywność ALAT lub AspAT w surowicy <math>\geq 3 \times</math> GGN lub bilirubina całkowita <math>\geq 2 \times</math> GGN w poprzednim roku.</li> </ul> |
| GALILEO | <ul style="list-style-type: none"> <li>• pisemna zgoda rodzina lub opiekuna prawnego pacjenta;</li> <li>• wiek od 6 do 11 lat w dniu wyrażenia świadomej zgody;</li> <li>• masa ciała pacjenta <math>\geq 15</math> kg podczas wizyty przesiewowej;</li> <li>• diagnostyka mukowiscydozy (CF);</li> <li>• genotyp F508del-minimalna funkcja (F/MF);</li> <li>• procent przewidywanej natężonej objętości wydechowej w ciągu 1 sekundy (ppFEV1) <math>\geq 70</math> normy dla wieku, płci i wzrostu podczas badania przesiewowego;</li> <li>• wskaźnik klirensu płuc 2,5 (LCI<sub>2,5</sub>) <math>\geq 7,5</math> podczas wizyty przesiewowej;</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia jakiegokolwiek choroby lub stanu klinicznego, który w opinii badacza może zafałszować wyniki badania lub stwarzać dodatkowe ryzyko podania pacjentowi badanego leku(ów). Dotyczyło to między innymi: <ul style="list-style-type: none"> <li>o klinicznie istotna marskość wątroby z nadciśnieniem wrotnym lub bez niego,</li> <li>o przeszczep narządu litego lub przeszczep hematologiczny,</li> <li>o nadużywanie alkoholu lub narkotyków w ciągu ostatniego roku, w tym między innymi konopi indyjskich, kokainy i opiatów, według uznania badacza.</li> </ul> </li> </ul>  |



| Badanie | Kryteria włączenia   | Kryteria wykluczenia  |
|---------|--|---|
|         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• stabilna choroba CF w ocenie badacza;</li> <li>• deklaracja pacjenta pozostania przy stałym schemacie leczenia CF (innym niż modulatory transbłonowego regulatora przewodnictwa CF [CFTR]) podczas badania;</li> <li>• możliwość połykania tabletek;</li> <li>• chęć i zdolność do przestrzegania wymogów i ograniczeń związanych z badaniem (pacjent i opiekun prawny).</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>o rak, z wyjątkiem płaskonabłonkowego raka skóry, podstawnokomórkowego raka skóry i raka szyjki macicy in situ w stadium 0 (wszystkie 3 bez nawrotu w ciągu ostatnich 5 lat);</li> <li>• wszelkie klinicznie istotne nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych podczas badania przesiewowego, które mogłyby zakłócać ocenę badania lub stwarzać nadmierne ryzyko dla pacjenta (według oceny badacza);</li> <li>• którekolwiek z poniższych nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych podczas badania przesiewowego: <ul style="list-style-type: none"> <li>o hemoglobina &lt;10 g/dl,</li> <li>o bilirubina całkowita <math>\geq 2 \times</math> górna granica normy (GGN),</li> <li>o aminotransferaza asparaginianowa, aminotransferaza alaninowa, <math>\gamma</math>-glutamylotransferaza lub fosfataza alkaliczna <math>\geq 3 \times</math>GGN,</li> <li>o nieprawidłowa czynność nerek, definiowana jako współczynnik filtracji kłębuszkowej <math>\leq 45</math> mL/min/1,73m<sup>2</sup> (obliczony za pomocą równania Counahana-Barratta [E1]);</li> </ul> </li> <li>• ostra infekcja górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenie stanu płuc lub zmiany w leczeniu (w tym antybiotykami) choroby płuc w ciągu 28 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku (dzień 1);</li> <li>• zakażenie płuc drobnoustrojami związanymi z szybszym pogorszeniem stanu płuc (w tym między innymi Burkholderia cenocepacia, B. dolosa i Mycobacterium ropień);</li> <li>• ostra choroba niezwiązana z mukowiscydozą (np, zapalenie żołądka i jelit) w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką badanego leku (dzień 1);</li> </ul> |

| Badanie     | Kryteria włączenia  | Kryteria wykluczenia  |
|-------------|---|---|
|             |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• bieżący lub wcześniejszy udział w badaniu dotyczącym eksperymentalnego leczenia (w tym w badaniach oceniających eleksaftor [ELX] z jednoczesnym podawaniem lub bez innego badanego leku) w ciągu 28 dni przed badaniem przesiewowym<br/>o przed badaniem przesiewowym musiał upłynąć okres wymywania wynoszący 5 końcowych okresów półtrwania poprzedniego badanego leku lub 28 dni, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy,<br/>o czas, który upłynął, był dłuższy, jeśli wymagają tego lokalne przepisy;</li> <li>• stosowanie leków objętych ograniczeniami określonych w protokole badania (tj. umiarkowanych i silnych induktorów CYP3A, umiarkowanych i silnych inhibitorów CYP3A [z wyjątkiem cyprofloksacyny] oraz badanych lub zatwierdzonych modulatorów CFTR [z wyjątkiem badanych leków]), w oknie określonym w protokole przed pierwszą dawką badanego leku (dzień 1);</li> <li>• pacjent lub bliski krewny pacjenta był badaczem lub jego zastępcą, asystentem badawczym, farmaceutą, koordynatorem badania lub innym personelem bezpośrednio zaangażowanym w prowadzenie badania w tym ośrodku.</li> </ul> |
| AURORA 6-11 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• pisemna zgoda pacjenta (lub opiekuna prawnego) na udział w badaniu;</li> <li>• wiek od 6 do 11 lat w dniu wyrażenia świadomej zgody;</li> <li>• masa ciała <math>\geq 15</math> kg;</li> <li>• diagnostyka mukowiscydozy (CF);</li> <li>• genotyp F508del-F508del (F/F) lub F508del-minimalna funkcja (F/MF);</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia wszelkich chorób lub stanów klinicznych, które w opinii badacza mogą zakłócić wyniki badania lub stworzyć dodatkowe ryzyko podania pacjentowi badanego leku(ów). Dotyczyło to między innymi: <ul style="list-style-type: none"> <li>o klinicznie istotna marskość wątroby z nadciśnieniem wrotnym lub bez niego,</li> <li>o przeszczep narządu łitego lub przeszczep hematologiczny,</li> </ul> </li> </ul>   |



| Badanie | Kryteria włączenia  | Kryteria wykluczenia  |
|---------|---|---|
|         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• procent przewidywanej natężonej objętości wydechowej w ciągu 1 sekundy (ppFEV1) <math>\geq 40</math> normy dla wieku, płci i wzrostu w badaniu przesiewowym;</li> <li>• stabilna choroba CF w ocenie badacza;</li> <li>• deklaracja pozostania w trakcie badania na stabilnym schemacie leczenia CF innym niż modulatory transbłonowego regulatora przewodnictwa CF (CFTR);</li> <li>• możliwość połykania tabletek;</li> <li>• w przypadku kobiet - ujemny wynik testu ciążowego w surowicy podczas badania przesiewowego;</li> <li>• w przypadku pacjentów w wieku rozrodczym, którzy byli aktywni seksualnie, zgoda na spełnienie wymogów antykoncepcji;</li> <li>• chęć i zdolność do przestrzegania wymogów i ograniczeń związanych z badaniem (pacjent i opiekun prawny).</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>o nadużywanie alkoholu lub narkotyków w ciągu ostatniego roku, w tym między innymi konopi indyjskich, kokainy i opiatów, według uznania badacza,</li> <li>o rak, z wyjątkiem płaskonabłonkowego raka skóry, podstawnokomórkowego raka skóry i raka szyjki macicy in situ w stadium 0 (wszystkie 3 bez nawrotu w ciągu ostatnich 5 lat);</li> <li>• wszelkie klinicznie istotne nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych podczas badania przesiewowego, które mogłyby zakłócać ocenę badania lub stwarzać nadmierne ryzyko dla pacjenta (według oceny badacza);</li> <li>• którekolwiek z poniższych nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych podczas badania przesiewowego: <ul style="list-style-type: none"> <li>o hemoglobina <math>&lt; 10</math> g/dl,</li> <li>o bilirubina całkowita <math>\geq 2 \times</math> górna granica normy (GGN),</li> <li>o aminotransferaza asparaginianowa, aminotransferaza alaninowa, <math>\gamma</math>-glutamylotransferaza lub fosfataza alkaliczna <math>\geq 3 \times</math>GGN,</li> <li>o nieprawidłowa czynność nerek definiowana jako współczynnik filtracji kłębuszkowej <math>\leq 45</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (obliczony za pomocą równania Counahana-Barratta);</li> </ul> </li> <li>• ostra infekcja górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenie stanu płuc lub zmiany w leczeniu (w tym antybiotykami) choroby płuc w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką badanego leku (dzień 1);</li> <li>• zakażenie płuc drobnoustrojami związanymi z szybszym pogorszeniem stanu płuc (w tym między innymi Burkholderia cenocepacia, B, dolosa i Mycobacterium abscessus);</li> </ul> |



| Badanie | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia   |
|---------|--------------------|--|
|         |                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ostra choroba niezwiązana z mukowiscydozą (np. zapalenie żołądka i jelit) w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką badanego leku (dzień 1);</li> <li>• bieżący lub wcześniejszy udział w badaniu dotyczącym eksperymentalnego leczenia (w tym w badaniach oceniających eleksakaftor (ELX) z jednoczesnym podawaniem lub bez innego badanego leku) w ciągu 28 dni przed badaniem przesiewowym<br/>o przed badaniem przesiewowym musiał upłynąć okres wymywania wynoszący 5 końcowych okresów półtrwania poprzedniego badanego leku lub 28 dni, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy,<br/>o czas, który upłynął, był dłuższy, jeśli wymagają tego lokalne przepisy,<br/>o zezwolono na ciągły udział w badaniu nieinterwencyjnym (w tym badaniach obserwacyjnych);</li> <li>• stosowanie leków objętych ograniczeniami określonych w protokole badania (tj. umiarkowanych i silnych induktorów CYP3A, umiarkowanych i silnych inhibitorów CYP3A [z wyjątkiem cyprofloksacyny] oraz badanych lub zatwierdzonych modulatorów CFTR [z wyjątkiem badanych leków]), w oknie określonym w protokole przed pierwszą dawką badanego leku (dzień 1);</li> <li>• pacjent lub bliski krewny pacjenta był badaczem lub jego zastępcą, asystentem badawczym, farmaceutą, koordynatorem badania lub innym personelem bezpośrednio zaangażowanym w prowadzenie badania w tym ośrodku.</li> </ul> |

| Badanie            | Kryteria włączenia   | Kryteria wykluczenia   |
|--------------------|--|--|
| AURORA 6-11<br>OLE | <ul style="list-style-type: none"> <li>• pisemna zgoda uczestnika (lub opiekuna prawnego);</li> <li>• uczestnik był chętny i zdolny do przestrzegania zaplanowanych wizyt, planu leczenia, ograniczeń badań, badań laboratoryjnych, wytycznych dotyczących antykoncepcji i innych procedur badania;</li> <li>• nie wycofał zgody na badanie macierzyste;</li> <li>• spełnił co najmniej jedno z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>o ukończono leczenie lekiem objętym badaniem w badaniu macierzystym, lub</li> <li>o miał(a) przerwę(-y) w badaniu macierzystym, ale nie przerwał(-y) trwale zaprzestania przyjmowania badanego leku i odbył wizyty w ramach badania do ostatniej zaplanowanej wizyty w okresie leczenia w badaniu macierzystym;</li> </ul> </li> <li>• chęć kontynuowania stałego schematu leczenia mukowiscydozy (CF) do czasu zakończenia udziału w badaniu.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia wszelkich chorób współistniejących, które w opinii badacza mogły zafalszować wyniki badania lub stwarzać dodatkowe ryzyko w przypadku podawania uczestnikowi badanego leku;</li> <li>• kobiety w ciąży lub karmiące piersią. Uczestniczki musiały mieć negatywny wynik testu ciążowego podczas wizyty w ramach Części A w dniu 1 przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku;</li> <li>• historia nietolerancji leku w badaniu macierzystym, która w opinii badacza stwarzałaby dodatkowe ryzyko dla uczestnika (np. historia alergii lub nadwrażliwości na badany lek);</li> <li>• bieżący udział w badaniu eksperymentalnym dotyczącym leku innego niż badanie macierzyste lub obecne badanie. Zezwolono na udział w badaniu nieinterwencyjnym i badaniu przesiewowym w ramach innego badania Vertex.</li> </ul> |
| Barry 2021         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• pisemna zgoda na udział w badaniu pacjenta (lub jego prawnie wyznaczonego i upoważnionego przedstawiciela);</li> <li>• chęć i zdolność do przestrzegania zaplanowanych wizyt, planu leczenia, ograniczeń badań, badań laboratoryjnych, wytycznych dotyczących antykoncepcji i innych procedur badawczych;</li> <li>• ukończone 12 lat w dniu wyrażenia świadomej zgody;</li> <li>• potwierdzona diagnoza mukowiscydozy ustalona przez badacza;</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia jakiegokolwiek choroby lub stanu klinicznego, który w opinii badacza może zakłócić wyniki badania lub stworzyć dodatkowe ryzyko podczas podawania pacjentowi badanego leku(ów). Dotyczyło to między innymi: <ul style="list-style-type: none"> <li>o klinicznie istotna marskość wątroby z nadciśnieniem wrotnym lub bez niego,</li> <li>o przeszczep narządu łitego lub hematologicznego,</li> <li>o nadużywanie alkoholu lub narkotyków w ciągu ostatniego roku, w tym między innymi konopi indyjskich, kokainy i opiatów, według uznania badacza,</li> </ul> </li> </ul>  |



| Badanie | Kryteria włączenia  | Kryteria wykluczenia   |
|---------|---|--|
|         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjent był heterozygotyczny pod względem Phe508del-CFTR i miał mutację bramkującą lub resztkową funkcję (genotypy Phe508del-gating lub Phe508del resztkową funkcję) i znajdował się w regionie, w którym jego genotyp i grupa wiekowa zostały zatwierdzone jako wskazania do leczenia iwakaftorem i (lub) tezakaftorem- iwakaftorem;</li> <li>• wartość natężonej objętości wydechowej w ciągu 1 sekundy (FEV1) <math>\geq 40\%</math> i <math>\leq 90\%</math> średniej przewidywanej dla wieku, płci, rasy i wzrostu (równania Global Lung Function Initiative<sup>1</sup>) podczas wizyty przesiewowej. Pomiary spirometryczne muszą spełniać kryteria Amerykańskiego Towarzystwa Klatki Piersiowej/Europejskiego Towarzystwa Chorób Układu Oddechowego pod względem akceptowalności i powtarzalności;</li> <li>• podczas badania przesiewowego pacjenci musieli być w stanie pobrać ważną (wystarczającą ilość) próbkę potu;</li> <li>• stabilna choroba mukowiscydozy w ocenie badacza;</li> <li>• chęć kontynuowania stałego schematu leczenia mukowiscydozy do czasu zakończenia udziału w badaniu.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>o nowotwory, z wyjątkiem płaskonabłonkowego raka skóry, podstawnokomórkowego raka skóry i raka szyjki macicy in situ w stadium 0 (każdy przypadek był wolny od choroby przez ostatnie 5 lat);</li> <li>• którekolwiek z poniższych nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych podczas badania przesiewowego: <ul style="list-style-type: none"> <li>o hemoglobina <math>&lt; 10</math> g/decylitr.</li> <li>o bilirubina całkowita <math>\geq 2 \times</math> górna granica normy,</li> <li>o transaminaza asparaginianowa, transaminaza alaninowa lub transferaza gamma-glutamylowa <math>\geq 3 \times</math> górna granica normy,</li> <li>o nieprawidłowa czynność nerek definiowana jako szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej <math>\leq 50</math> mililitrów/minutę/1,73 m<sup>2</sup> (obliczony za pomocą równania Modification of Diet in Renal Disease Study Equation) dla pacjentów w wieku 18 lat lub starszych lub <math>\leq 45</math> mililitrów/minutę/1,73 m<sup>2</sup> (obliczone za pomocą równania Counahana-Barratta) dla pacjentów w wieku od 12 do 17 lat (włącznie);</li> </ul> </li> <li>• ostra infekcja górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenie stanu płuc lub zmiana leczenia (w tym antybiotyków) choroby zatokowo-płucnej w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką badanego leku w okresie wstępnym (dzień -28);</li> </ul> |



| Badanie | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia   |
|---------|--------------------|--|
|         |                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• zakażenie płuc patogenem bakteryjnym, które wiązało się z szybszym pogorszeniem stanu płuc (w tym między innymi Burkholderia cenocepacia, B. dolosa i Mycobacterium abscessus). W przypadku pacjentów, u których w przeszłości posiewy były dodatnie, badacz zastosował następujące kryteria w celu ustalenia, czy pacjent był wolny od zakażenia takimi drobnoustrojami: <ul style="list-style-type: none"> <li>o w ciągu 12 miesięcy przed datą świadomej zgody u pacjenta nie uzyskano dodatniego wyniku posiewu dróg oddechowych na obecność tych drobnoustrojów,</li> <li>o w ciągu 12 miesięcy przed wyrażeniem świadomej zgody u pacjenta wykonano <math>\geq 2</math> posiewy dróg oddechowych ujemne na obecność tych drobnoustrojów. Przy czym pierwszy i ostatni z nich znajdowały się w odstępie <math>\geq 3</math> miesięcy, a ostatni w ciągu 6 miesięcy przed datą świadomej zgody;</li> </ul> </li> <li>• ostra choroba niezwiązana z mukowiscydozą (np. zapalenie żołądka i jelit) w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką badanego leku w okresie wstępnym (dzień -28);</li> <li>• bieżący lub wcześniejszy udział w badaniu dotyczącym eksperymentalnego leczenia innego niż transbłonowy modulator przewodnictwa firmy Vertex Pharmaceuticals dotyczący mukowiscydozy w ciągu 28 dni lub 5 końcowych okresów półtrwania (w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy) przed badaniem przesiewowym. Czas, który upłynął, może być dłuższy, jeśli wymagają tego lokalne przepisy;</li> </ul> |

| Badanie                         | Kryteria włączenia   | Kryteria wykluczenia   |
|---------------------------------|--|--|
|                                 |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie zabronionych leków, zgodnie z definicją w protokole, w określonym oknie przed pierwszą dawką badanego leku w okresie wstępnym (dzień -28);</li> <li>• kobiety w ciąży lub karmiące piersią. Wszystkie pacjentki, niezależnie od ich potencjalnego statusu rozrodczego, musiały mieć negatywne testy ciążowe podczas wizyty przesiewowej (dzień -56) i wizyty w dniu -28. Przed pierwszą dawką badanego leku w okresie wstępnym;</li> <li>• pacjentem lub bliskim krewnym pacjenta był badacz lub jego zastępca, asystent badawczy, farmaceuta, koordynator badania lub inny personel bezpośrednio zaangażowany w prowadzenie badania w tym ośrodku. Jednakże do badania mogła zostać włączona osoba dorosła (w wieku co najmniej 18 lat), będąca krewnym członka personelu badawczego. Pod warunkiem że: <ul style="list-style-type: none"> <li>o osoba dorosła mieszkała niezależnie i nie mieszkała z członkiem personelu badawczego,</li> <li>o osoba dorosła uczestniczyła w badaniu w innym miejscu niż miejsce, w którym członek rodziny był zatrudniony.</li> </ul> </li> </ul> |
| <b>Badania dla komparatorów</b> |  |  |
| McNamara 2019                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pisemna zgoda na udział w badaniu pacjenta lub jego opiekuna;</li> <li>• prawnie wyznaczony i upoważniony przedstawiciel pacjenta (np. rodzic lub opiekun prawny) chciał i był w stanie przestrzegać zaplanowanych wizyt, planu leczenia, ograniczeń badań, badań laboratoryjnych i innych procedur badania;</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia wszelkich chorób współistniejących sprawdzona podczas wizyty przesiewowej, która w opinii badacza zafałszowałaby wyniki badania lub stwarzałaby dodatkowe ryzyko podczas podawania pacjentowi lumakaftoru/iwakaftoru (np. historia marskości wątroby z nadciśnieniem wrotnym);</li> </ul>  |

| Badanie | Kryteria włączenia  | Kryteria wykluczenia   |
|---------|---|--|
|         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci (mężczyźni i kobiety) w wieku od 2 do 5 lat włącznie, w dniu wyrażenia świadomej zgody na odpowiednią część badania;</li> <li>• podczas wizyty przesiewowej pacjenci muszą ważyć co najmniej 8 kg bez butów i mieć na sobie lekkie ubranie;</li> <li>• pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem mukowiscydozy podczas wizyty przesiewowej, definiowani jako <ul style="list-style-type: none"> <li>o 2 mutacje powodujące mukowiscydozę (udokumentowane w dokumentacji medycznej pacjenta) ORAZ</li> <li>o Przewlekła choroba zatokowo-płucna LUB zaburzenia żołądkowo-jelitowe/żywnieniowe LUB</li> <li>o Tylko część B: zawartość chlorków w pocie <math>\geq 60</math> mmol/l określona metodą ilościowej jonoforezy pilokarpinowej, zgodnie z dokumentacją medyczną pacjenta LUB wynik badania zawartości chlorku w pocie uzyskany podczas wizyty przesiewowej. Jeśli kwalifikujący się historyczny wynik na zawartość chlorku w pocie był udokumentowany w dokumentacji medycznej pacjenta. Sam ten wynik (a nie wynik wizyty przesiewowej) może zostać wykorzystany do ustalenia kwalifikowalności;</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• wszelkie istotne kliniczne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych podczas wizyty przesiewowej, które mogłyby zakłócić ocenę badania lub stwarzać nadmierne ryzyko dla pacjenta (według oceny badacza);</li> <li>• którekolwiek z poniższych nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych podczas wizyty przesiewowej: <ul style="list-style-type: none"> <li>o hemoglobina poniżej 10 g/dL,</li> <li>o ALT, AST lub bilirubina całkowita powyżej 2 x górnej granicy normy,</li> <li>o nieprawidłowa czynność nerek definiowana jako współczynnik filtracji kłębuszkowej mniejszy lub równy 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;</li> </ul> </li> <li>• ostra infekcja górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenie stanu płuc lub zmiana leczenia (w tym antybiotyków) choroby płuc w ciągu 28 dni przed pierwszym dniem (pierwsza dawka lumakaftoru/iwakaftoru);</li> <li>• standardowe 12-odprowadzeniowe EKG wykazujące QTc &gt;450 ms podczas wizyty przesiewowej. Jeżeli podczas wizyty przesiewowej odstęp QTc przekraczał 450 ms. W okresie przesiewowym badanie EKG powtarzano jeszcze dwukrotnie, a do określenia kwalifikacji pacjenta do badania wykorzystano średnią z trzech wartości QTc;</li> <li>• historia przeszczepiania narządów litych lub hematologicznych;</li> <li>• bieżące lub wcześniejsze uczestnictwo w badaniu leku eksperymentalnego (w tym badaniach dotyczących lumakaftoru i/lub iwakaftoru) w ciągu 30 dni od wizyty przesiewowej</li> </ul> |



| Badanie | Kryteria włączenia   | Kryteria wykluczenia   |
|---------|--|--|
|         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci homozygotyczni pod względem F508del (genotyp potwierdzony podczas wizyty przesiewowej). Jeżeli wynik badania przesiewowego genotypu CFTR nie został otrzymany przed dniem -1, do ustalenia kwalifikowalności można wykorzystać poprzedni raport laboratoryjny dotyczący genotypu CFTR; Notatka:<br/>o pacjenci, którzy zostali włączeni do badania i których genotyp w badaniach przesiewowych nie potwierdził kwalifikowalności do badania, zostali wycofani z badania,<br/>o nie trzeba było powtarzać genotypowania w przypadku potwierdzonych pacjentów z Części A, którzy uczestniczyli w Części B;</li> <li>• pacjenci ze stabilną chorobą mukowiscydozy, uznaną przez badacza podczas wizyty przesiewowej;</li> <li>• pacjenci, którzy wyrazili chęć kontynuowania stosowania stałego schematu leczenia CF do 15. dnia (Część A) lub podczas wizyty kontrolnej dotyczącej bezpieczeństwa; (Część B), jeśli ma to zastosowanie.</li> </ul> | <p>o musi obowiązywać okres wyplukiwania wynoszący pięć końcowych okresów półtrwania jakiegokolwiek poprzedniego badanego leku(ów) lub 30 dni. w zależności od tego, który z tych okresów był dłuższy<br/>o czas, który upłynął, może być dłuższy, jeśli wymagają tego lokalne przepisy;</p> <p>Notatka: dozwolono na ciągły udział w badaniu nieinterwencyjnym (w tym badaniach obserwacyjnych),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie leków lub pokarmów objętych ograniczeniami w określonym czasie przed podaniem pierwszej dawki lumakaftoru/iwakaftoru;</li> <li>• historia zaćmy/zmętnienia soczewki lub dowody zaćmy/zmętnienia soczewki uznane za istotne klinicznie przez licencjonowanego okulistę podczas badania okulistycznego podczas wizyty przesiewowej. Przesiewowego badania okulistycznego nie trzeba powtarzać, jeśli udokumentowano badanie spełniające kryteria protokołu, które zostało przeprowadzone w ciągu 3 miesięcy przed wizytą przesiewową. Pacjenci z dokumentacją obustronnego usunięcia soczewki nie wymagali badania okulistycznego i to kryterium nie miało zastosowania;</li> <li>• pacjent lub bliski krewny pacjenta był badaczem lub jego zastępcą, asystentem badawczym, farmaceutą, koordynatorem badania lub innym personelem bezpośrednio zaangażowanym w prowadzenie badania.</li> </ul> |

| Badanie      | Kryteria włączenia  | Kryteria wykluczenia   |
|--------------|---|--|
| VX16-661-115 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formularz świadomej zgody podpisany i datowany przez prawnie wyznaczonego i upoważnionego przedstawiciela danej osoby oraz formularz zgody (jeśli dotyczy) podpisany i datowany przez tę osobę;</li> <li>• chęć i zdolność do przestrzegania zaplanowanych wizyt, planu leczenia, ograniczeń badań, badań laboratoryjnych. Wytucznych dotyczących antykoncepcji i innych procedur badawczych;</li> <li>• wiek od 6 do 11 lat włącznie, w dniu(-ach) świadomej zgody (i zgody, jeśli dotyczy);</li> <li>• masa ciała <math>\geq 15</math> kg na wizycie przesiewowej;</li> <li>• potwierdzenie genotypów podczas badań przesiewowych, jeżeli wynik badania przesiewowego genotypu CFTR nie zostanie otrzymany przed rejestracją, w celu ustalenia kwalifikowalności można wykorzystać poprzedni raport laboratorium genotypu CFTR. Uczestnicy, którzy zostali włączeni i których genotyp badania przesiewowego nie potwierdza kwalifikowalności do badania, muszą zostać wykluczeni z badania, Notatka: można ocenić dodatkowe mutacje, a aktualizacje zatwierdzonych mutacji zostaną przekazane placówkom badawczym w formie memorandum;</li> <li>• potwierdzona diagnoza mukowiscydozy określona na podstawie następujących kryteriów:</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia wszelkich chorób współistniejących sprawdzona podczas wizyty przesiewowej, która w opinii badacza może zafatyzować wyniki badania lub stworzyć dodatkowe ryzyko podczas podawania badanego leku danej osobie, na przykład marskość wątroby z nadciśnieniem wrotnym w wywiadzie i/lub czynniki ryzyka torsade de pointes w wywiadzie (np. rodzinny zespół długiego QT, hipokaliemia, niewydolność serca, przerost lewej komory, bradykardia, zawał mięśnia sercowego, kardiomiopatia, arytmia [komorowa i migotanie przedsionków], otyłość, ostre zdarzenia neurologiczne [krwotok podpajęczynówkowy, krwotok śródczaszkowy, incydent naczyniowo-mózgowy, uraz wewnątrzczaszkowy] i neuropatia autonomiczna);</li> <li>• wszelkie klinicznie istotne nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych podczas wizyty przesiewowej, które mogłyby zakłócać ocenę badania lub stwarzać nadmierne ryzyko dla osoby (według oceny badacza);</li> <li>• którekolwiek z poniższych nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych podczas wizyty przesiewowej: <ul style="list-style-type: none"> <li>o hemoglobina <math>&lt; 10</math> g/dl,</li> <li>o nieprawidłowa czynność wątroby definiowana jako co najmniej dwa z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• AspAT <math>\geq 3 \times</math> GGN,</li> <li>• ALT <math>\geq 3 \times</math> GGN,</li> <li>• GGT <math>\geq 3 \times</math> GGN,</li> <li>• ALP <math>\geq 3 \times</math> GGN,</li> <li>• bilirubina całkowita <math>\geq 2 \times</math> GGN,</li> </ul> </li> <li>o nieprawidłowa czynność wątroby definiowana jako ALT lub AST <math>\geq 5 \times</math> GGN,</li> <li>o nieprawidłowa czynność nerek definiowana jako współczynnik filtracji kłębuszkowej <math>\leq 45</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (obliczony za pomocą równania Counahana-Barratta),</li> </ul> </li> </ul> |



| Badanie | Kryteria włączenia  | Kryteria wykluczenia  |
|---------|---|---|
|         | <p>o w przypadku osób homozygotycznych pod względem F508del-CFTR: potwierdzone rozpoznanie CF zdefiniowane jako stężenie chlorków w pocie <math>\geq 60</math> mmol/l metodą ilościowej jonoforezy pilokarpiny (co udokumentowane jest w dokumentacji medycznej danej osoby lub na podstawie wyniku badania chlorku w pocie uzyskanego podczas wizyty przesiewowej),</p> <p>o dla osób heterozygotycznych pod względem F508del-CFTR:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• potwierdzona diagnoza mukowiscydozy zdefiniowana jako stężenie chlorków w pocie <math>\geq 60</math> mmol/l metodą ilościowej jonoforezy pilokarpiny (co zostało udokumentowane w dokumentacji medycznej danej osoby [wartość tę można uzyskać z dokumentacji zebranej przed zastosowaniem leku Kalydeco] lub na podstawie testu zawartości chlorku w pocie wynik uzyskany podczas Wizyty Przesiewowej),</li> <li>• jeśli stężenie chlorków w pocie wynosi <math>&lt; 60</math> mmol/l, muszą istnieć udokumentowane dowody na przewlekłą chorobę zatokowo-płucną i/lub chorobę żołądkowo-jelitową zgodne z diagnozą mukowiscydozy w ocenie głównego badacza. Objawiającą się co najmniej jednym z poniższych:</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ostra infekcja górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrenie stanu płuc lub zmiany w leczeniu (w tym antybiotykami) choroby płuc w ciągu 28 dni przed dniem 1 (pierwsza dawka badanego leku);</li> <li>• kolonizacja organizmami związanymi z szybszym pogorszeniem stanu płuc (np. Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa i Mycobacterium abscessus) podczas wizyty przesiewowej. Badacz może kierować się następującymi sugerowanymi kryteriami, aby osobę uznać za wolną od kolonizacji: <ul style="list-style-type: none"> <li>o w ciągu ostatnich 12 miesięcy dana osoba powinna mieć co najmniej dwa posiewy dróg oddechowych ujemne na obecność tych organizmów, a kolejne posiewy nie powinny być dodatnie,</li> <li>o odległość pomiędzy tymi dwoma posiewami dróg oddechowych powinna wynosić <math>\geq 3</math> miesiące,</li> <li>o jeden z dwóch posiewów dróg oddechowych powinien zostać pobrany w ciągu ostatnich 6 miesięcy,</li> </ul> </li> <li>• standardowe 12-odprowadzeniowe EKG wykazujące QTc <math>&gt; 450</math> ms podczas wizyty przesiewowej, Jeżeli podczas wizyty przesiewowej odstęp QTc przekracza 450 ms, EKG należy powtórzyć jeszcze dwa razy w okresie badania przesiewowego, a w celu ustalenia kwalifikacji danej osoby do badania należy zastosować średnią z trzech wartości QTc;</li> <li>• historia przeszczepiania narządów twardych lub hematologicznych podczas wizyty przesiewowej;</li> </ul> |



| Badanie | Kryteria włączenia  | Kryteria wykluczenia  |
|---------|---|---|
|         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- trwała kolonizacja/infekcja, zdefiniowana jako co najmniej dwa dodatnie posiewy dróg oddechowych w okresie 6 miesięcy, z co najmniej jednym typowym patogenem CF (np. Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, śluzowata i nieśluzowata Pseudomonas aeruginosa),</li> <li>- przewlekły kaszel i wytwarzanie plwociny,</li> <li>- utrzymujące się nieprawidłowości w radiogramie klatki piersiowej odpowiadające chorobie płuc mukowiscydozy (np, rozstrzenie oskrzeli, niedodma, nacieki i hiperinflacja),</li> <li>- polipy nosa lub przewlekłe zapalenie zatok potwierdzone zmianami radiograficznymi lub tomograficznymi zatok przynosowych,</li> <li>- oznaki choroby żołądkowo-jelitowej zgodne z rozpoznaniem mukowiscydozy,</li> <li>- znaczące opóźnienia wzrostu i/lub przyrostu masy ciała zgodne z rozpoznaniem mukowiscydozy,</li> <li>• ppFEV1 wynoszące <math>\geq 70</math> punktów procentowych skorygowane ze względu na wiek. Płeć. Wzrost i pochodzenie etniczne przy użyciu równania Global Lung Function Initiative podczas wizyty przesiewowej;</li> <li>• badanie przesiewowe LCI<sub>2,5</sub> <math>\geq 7,5</math>;</li> <li>• stabilna choroba CF określona przez badacza podczas wizyty przesiewowej;</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• bieżący lub wcześniejszy udział w badaniu leku eksperymentalnego lub stosowanie dostępnego na rynku modulatora CFTR. które nie jest zgodne z następującymi wymaganiami: <ul style="list-style-type: none"> <li>o przed badaniem przesiewowym musi upłynąć okres wmywania wynoszący 30 dni lub pięć końcowych okresów półtrwania poprzedniego badanego leku. W zależności od tego, który z nich jest dłuższy,</li> <li>• czas, który upłynął, może być dłuższy, jeśli wymagają tego lokalne przepisy,</li> <li>o przed wizytą pierwszego dnia musi upłynąć 28-dniowy okres wmywania badanego lumakaftoru/iwakaftoru lub przepisanych przez lekarza Orkambi® lub Kalydeco®;</li> </ul> </li> <li>Uwaga: Dopuszczalny jest ciągły udział w badaniach nieinterwencyjnych (w tym badaniach obserwacyjnych),</li> <li>• stosowanie zastrzeżonych leków lub żywności w określonym czasie przed wizytą przesiewową lub pierwszą dawką badanego leku i/lub niechęć do przestrzegania ograniczeń;</li> <li>• ciąża i karmienie piersią (wśród kobiet);</li> <li>• osoba lub bliski krewny osoby będącej badaczem lub zastępcą badacza, asystentem badawczym, farmaceutą, koordynatorem badania lub innym personelem bezpośrednio zaangażowanym w prowadzenie badania.</li> </ul> |

| Badanie | Kryteria włączenia  | Kryteria wykluczenia   |
|---------|---|--|
|         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• chęć kontynuowania stałego schematu leczenia CF do 8, tygodnia lub, jeśli ma to zastosowanie, podczas wizyty kontrolnej dotyczącej bezpieczeństwa;</li> <li>• możliwość połykania tabletek;</li> <li>• ujemny test ciążowy z surowicy podczas wizyty przesiewowej i ujemny test ciążowy z moczu podczas wizyty w dniu 1 przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku u kobiet w wieku rozrodczym;</li> <li>• przestrzeganie wymogów antykoncepcji wśród osób w wieku rozrodczym, które są aktywne seksualnie;</li> <li>• zdolność prawnie wyznaczonego i upoważnionego przedstawiciela danej osoby (np. rodzica lub opiekuna prawnego) do zrozumienia wymagań protokołu, ograniczeń i instrukcji określonych przez osobę prowadzącą badanie. Prawnie wyznaczony i upoważniony przedstawiciel danej osoby powinien być w stanie zapewnić, że dana osoba zastosuje się do planu i prawdopodobnie ukończy badanie zgodnie z planem.</li> </ul> |  |
| EVOLVE  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci w wieku 12 lat i starsi;</li> <li>• heterozygotyczni pod względem Phe508del-CFTR i drugi allel z mutacją CFTR o funkcji resztkowej;</li> <li>• FEV1 <math>\geq 40</math> i <math>\leq 90</math> w badaniu przesiewowym;</li> <li>• stabilna choroba płuc;</li> <li>• zawartość chlorków w pocie <math>\geq 60</math> mmol/l, jeśli wartość chlorku w pocie wynosiła <math>&lt; 60</math> mmol / l, musiały istnieć udokumentowane dowody przewlekłej choroby zatokowo-płucnej.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania przesiewowe wykazywały istotne klinicznie nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (hemoglobina <math>\leq 10</math> g/dl, nieprawidłowa czynność wątroby lub nerek);</li> <li>• ostra infekcja górnych lub dolnych dróg oddechowych;</li> <li>• zaostrzenie stanu płuc lub zmiany w leczeniu choroby płuc w ciągu 28 dni przed pierwszym dniem (pierwsza dawka badanego leku) badania;</li> </ul> |

| Badanie | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia  |
|---------|--------------------|---|
|         |                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• historia przeszczepu narządu litego lub przeszczepu hematologicznego;</li> <li>• niedawny udział w badaniu leku eksperymentalnego lub zastosowanie komercyjnie dostępnego modulatora CFTR;</li> <li>• historia jakichkolwiek chorób współistniejących, które mogłyby zakłócić wyniki badania lub stanowić dodatkowe ryzyko.</li> </ul> |



# Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 78. Wyjściowe dane demograficzne.

| Badanie                         | Grupa badana (n)                   | Wiek-lata [średnia (zakres)] | Płeć: mężczyźni [n (%)] | Grupa wiekowa na wizycie przesiewowej [n (%)] |           |           |           |           |           |            | Pochodzenie [n (%)]        |                                      |  | Rasa [n (%)] |                            |           |  |   |         |  |           |
|---------------------------------|------------------------------------|------------------------------|-------------------------|---|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|----------------------------|--------------------------------------|--|--------------|----------------------------|-----------|--|---|---------|--|-----------|
|                                 |                                    |                              |                         | ≥2 do <3                                      | ≥3 do <4  | ≥4 do <5  | ≥5 do <6  | 12 do <18 | <18       | ≥18        | Hiszpańskie lub latynoskie | Inne niż hiszpańskiej lub latynoskie | Nie są zbierane zgodnie z lokalnymi przepisami | Biała        | Czarna lub afroamerykańska | Azjatycka | Indianie amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski | Rdzenni mieszkańcy Hawajów lub innych wysp Pacyfiku | Inne    | Nie są zbierane zgodnie z lokalnymi przepisami |           |
| AURORA 2-5                      | IVA/TEZ/ELX+IVA +IVA n=75          | 4,1 (1,1)                    | 34 (45,3)               | 11 (14,7)                                     | 27 (36,0) | 22 (29,3) | 15 (20,0) | -         | -         | -          | 6 (8,0)                    | 63 (84,0)                            | 6 (8,0)  | 68 (90,7)    | 2 (2,7)                    | -         | -  | -   | -       | -  | 6 (8,0)   |
| GALILEO                         | IVA/TEZ/ELX+IVA +IVA n=60          | 9,1 (1,8)                    | 25 (41,7)               | -   | -         | -         | -         | -         | -         | -          | 1 (1,7)                    | 48 (80,0)                            | 11 (18,3)                                      | 45 (75,0)    | 1 (1,7)                    | 1 (1,7)   | 1 (1,7)  | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0)  | 11 (18,3) |
|                                 | Placebo n=61                       | 9,2 (1,7)                    | 26 (42,6)               | -   | -         | -         | -         | -         | -         | -          | 0 (0)                      | 42 (68,9)                            | 19 (31,1)                                      | 42 (68,9)    | 0 (0)                      | 0 (0)     | 0 (0)  | 0 (0)   | 1 (1,6) | 18 (29,5)                                      |           |
| AURORA 6-11                     | IVA/TEZ/ELX+IVA + IVA Wszyscy n=66 | 9,3 (1,9)                    | 27 (40,9)               | -   | -         | -         | -         | -         | -         | -          | b.d.                       | b.d.                                 | b.d.   | 58 (87,9)    | 0 (0)                      | 1 (1,5)   | 0 (0)  | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0)  | 8 (12,1)  |
|                                 | IVA/TEZ/ELX+IVA + IVA F/WF n=37    | 9,7 (1,8)                    | 15 (40,5)               | -   | -         | -         | -         | -         | -         | -          | b.d.                       | b.d.                                 | b.d.   | 33 (89,2)    | 0 (0)                      | 1 (2,7)   | 0 (0)  | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0)  | 4 (10,8)  |
|                                 | IVA/TEZ/ELX+IVA + IVA F/E n=29     | 8,8 (1,9)                    | 12 (41,4)               | -   | -         | -         | -         | -         | -         | -          | b.d.                       | b.d.                                 | b.d.   | 25 (86,2)    | 0 (0)                      | 0 (0)     | 0 (0)  | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0)  | 4 (13,8)  |
| AURORA 6-11 OLE                 | IVA/TEZ/ELX+IVA +IVA n=64          | 9,3 (1,8)                    | 25 (39,1)               | -   | -         | -         | -         | -         | -         | -          | 0 (0)                      | 56 (87,5)                            | 8 (12,5)                                       | 56 (87,5)    | 0 (0)                      | 1 (1,6)   | 0 (0)  | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0)  | 8 (12,5)  |
| Bany 2021                       | IVA/TEZ/ELX+IVA +IVA n=132         | 37,7 (14,7)                  | 65 (49,2)               | -   | -         | -         | -         | 15 (11,4) | -         | 117 (88,6) | 5 (3,8)                    | 117 (88,6)                           | 10 (7,6)                                       | 122 (92,4)   | 0 (0)                      | -         | 0 (0)  | -   | -       | 1 (0,8)  | 9 (6,8)   |
|                                 | IVA lub TEZ/IVA + IVA n=126c       | 37,6 (14,3)                  | 65 (51,6)               | -   | -         | -         | -         | 9 (7,1)   | -         | 117 (92,9) | 4 (3,2)                    | 114 (90,5)                           | 8 (6,3)  | 111 (88,1)   | 2 (1,6)                    | -         | 1 (0,8)  | -   | -       | 4 (3,2)  | 9 (7,1)   |
| <b>Badania dla komparatorów</b> |                                    |                              |                         |   |           |           |           |           |           |            |                            |                                      |  |              |                            |           |  |   |         |  |           |
| McNamara 2019                   | LLW/IVA <14 kg n=19                | 31,6* (5,1)                  | 10 (53)                 | b.d.  | b.d.      | b.d.      | b.d.      | -         | -         | -          | b.d.                       | b.d.                                 | b.d.   | b.d.         | b.d.                       | b.d.      | b.d.   | b.d.  | b.d.    | b.d.   | b.d.      |
|                                 | LLW/IVA ≥14 kg n=41                | 49,9* (10,6)                 | 21 (51)                 | b.d.  | b.d.      | b.d.      | b.d.      | -         | -         | -          | b.d.                       | b.d.                                 | b.d.   | b.d.         | b.d.                       | b.d.      | b.d.   | b.d.  | b.d.    | b.d.   | b.d.      |
| VI16-661-115                    | TEZ/IVA + IVA n=54                 | 8,5 (1,7)                    | 25 (46,3)               | -   | -         | -         | -         | -         | -         | -          | b.d.                       | b.d.                                 | b.d.   | b.d.         | b.d.                       | b.d.      | b.d.   | b.d.  | b.d.    | b.d.   | b.d.      |
| EVOLVE                          | Placebo n=80                       | 32,6 (13,9)                  | 34 (42,5)               | -   | -         | -         | -         | -         | 11 (13,8) | 69 (86,3)  | b.d.                       | b.d.                                 | b.d.   | b.d.         | b.d.                       | b.d.      | b.d.   | b.d.  | b.d.    | b.d.   | b.d.      |
|                                 | IVA n=81                           | 36,3 (15,2)                  | 41 (50,6)               | -   | -         | -         | -         | -         | 12 (14,8) | 69 (85,2)  | b.d.                       | b.d.                                 | b.d.   | b.d.         | b.d.                       | b.d.      | b.d.   | b.d.  | b.d.    | b.d.   | b.d.      |
|                                 | TEZ/IVA + IVA n=83                 | 35,6 (13,5)                  | 35 (42,5)               | -   | -         | -         | -         | -         | 11 (13,3) | 72 (86,7)  | b.d.                       | b.d.                                 | b.d.   | b.d.         | b.d.                       | b.d.      | b.d.   | b.d.  | b.d.    | b.d.   | b.d.      |
|                                 | Wszyscy n=244                      | 34,8 (14,2)                  | 110 (45,1)              | -   | -         | -         | -         | -         | 34 (13,9) | 210 (86,1) | b.d.                       | b.d.                                 | b.d.   | b.d.         | b.d.                       | b.d.      | b.d.   | b.d.  | b.d.    | b.d.   | b.d.      |

| Badanie | Grupa badana (n) | Wiek-lata [średnia (zakres)] | Płeć: mężczyźni [n (%)] | Grupa wiekowa na wizycie przesiewowej [n (%)] |          |          |          |           |     | Pochodzenie [n (%)] |                            |                                      | Rasa [n (%)]                                   |       |                            |           |  |   |
|---------|------------------|------------------------------|-------------------------|---|----------|----------|----------|-----------|-----|---------------------|----------------------------|--------------------------------------|--|-------|----------------------------|-----------|--|---|
|         |                  |                              |                         | ≥2 do <3                                      | ≥3 do <4 | ≥4 do <5 | ≥5 do <6 | 12 do <18 | <18 | ≥18                 | Hiszpańskie lub latynoskie | Inne niż hiszpańskiej lub latynoskie | Nie są zbierane zgodnie z lokalnymi przepisami | Biała | Czarna lub afroamerykańska | Azjatycka | Indianie amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski | Rdzenni mieszkańcy Hawajów lub innych wysp Pacyfiku |

\* wiek podany w miesiącach

Tab. 79. Wyjściowe dane demograficzne c.d.

| Badanie                         | Grupa badana (n)                   | Region geograficzny [n (%)] |                           |  |                    |           |                  | Waga-kg [średnia (zakres)] | Waga dla wieku z-score [średnia (zakres)] | Wzrost-cm [średnia (zakres)] | Wzrost dla wieku z-score [średnia (zakres)] | ppFEV1 [średnia (zakres)] | ppFEV1 [n (%)] |            |           |            |           |             |      |               | Punkcja domeny oddechowej CFQ-R [średnia (zakres)] |          |      |             |
|---------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|--|--------------------|-----------|------------------|----------------------------|---|------------------------------|---|---------------------------|----------------|------------|-----------|------------|-----------|-------------|------|---------------|--|----------|------|-------------|
|                                 |                                    | Europa                      | Europa, Australia, Izrael | Inne kraje (Australia, Kanada, Izrael) | Europa i Australia | Australia | Ameryka Północna |                            |   |                              |   |                           | <40            | ≥40 do <70 | <70       | ≥70 do ≤90 | >90       | ≥90 do ≤105 | >105 | Zgubione dane |  |          |      |             |
| AIJORA 2-5                      | IVA/TEZ/ELX+IVA +IVA n=75          | b.d.                        | b.d.                      | b.d.                                   | b.d.               | b.d.      | b.d.             | b.d.                       | b.d.                                      | b.d.                         | b.d.  | -                         | -              | b.d.       | b.d.      | b.d.       | b.d.      | b.d.        | b.d. | b.d.          | b.d.   | b.d.     | b.d. |             |
| GALILEO                         | IVA/TEZ/ELX+IVA +IVA n=60          | 43 (71,7)                   | -                         | 17 (28,3)                              | -                  | -         | -                | 29,1 (7,6)                 | -0,27 (0,99)                              | 132,3 (11,7)                 | -0,17 (1,02)                                | 91,4 (13,8)               | -              | -          | 4 (6,7)   | 20 (33,3)  | 36 (60,0) | -           | -    | -             | -  | -        | -    | 85,7 (11,7) |
|                                 | Placebo n=61                       | 49 (80,3)                   | -                         | 12 (19,7)                              | -                  | -         | -                | 29,8 (8,6)                 | -0,29                                     | 134,6 (13,3)                 | 0,01 (1,26)                                 | 87,2 (15,8)               | -              | -          | 10 (16,4) | 23 (37,7)  | 28 (45,9) | -           | -    | -             | -  | -        | -    | 82,7 (14,1) |
| AIJORA 6-11                     | IVA/TEZ/ELX+IVA + IVA Wszyscy n=66 | -                           | -                         | -                                      | 19 (28,8)          | -         | 47 (71,2)        | 30,0 (7,7)                 | -0,22 (0,76)                              | 134,1 (12,3)                 | -0,11 (0,98)                                | 88,8 (17,7)               | -              | -          | 10 (15,2) | 22 (33,3)  | 30 (45,5) | -           | -    | -             | -  | 4 (6,1)  | -    | 80,3 (15,2) |
|                                 | IVA/TEZ/ELX+IVA + IVA F/WF n=37    | -                           | -                         | -                                      | 10 (27,0)          | -         | 27 (73,0)        | 31,4 (7,9)                 | -0,20 (0,87)                              | 136,9 (12,0)                 | -0,01 (1,03)                                | 89,8 (17,5)               | -              | -          | 5 (13,5)  | 15 (40,5)  | 17 (45,9) | -           | -    | -             | -  | 0 (0)    | -    | 79,1 (17,3) |
|                                 | IVA/TEZ/ELX+IVA + IVA F/F n=29     | -                           | -                         | -                                      | 9 (31,0)           | -         | 20 (69,0)        | 28,2 (7,3)                 | -0,23 (0,59)                              | 130,4 (11,9)                 | -0,23 (0,91)                                | 87,3 (18,3)               | -              | -          | 5 (17,2)  | 7 (24,1)   | 13 (44,8) | -           | -    | -             | -  | 4 (13,8) | -    | 81,8 (12,0) |
| AIJORA 6-11 OLE                 | IVA/TEZ/ELX+IVA +IVA n=64          | b.d.                        | b.d.                      | b.d.                                   | b.d.               | b.d.      | b.d.             | 29,9 (7,7)                 | -0,24 (0,76)                              | 134,0 (12,3)                 | -0,11 (0,99)                                | 88,3 (17,6)               | -              | -          | b.d.      | b.d.       | b.d.      | b.d.        | b.d. | b.d.          | b.d.   | b.d.     | b.d. | 79,8 (15,2) |
| Barry 2021                      | IVA/TEZ/ELX+IVA +IVA n=132         | 70 (53,0)                   | -                         | -                                      | -                  | 13 (9,8)  | 49 (37,1)        | b.d.                       | b.d.                                      | b.d.                         | b.d.  | 67,1 (15,7)               | 2 (1,5)        | 70 (53,0)  | -         | 53 (40,2)  | 7 (5,3)   | -           | -    | -             | -  | -        | -    | 76,5 (16,6) |
|                                 | IVA lub TEZ/IVA + IVA n=126        | 64 (50,8)                   | -                         | -                                      | -                  | 14 (11,1) | 48 (38,1)        | b.d.                       | b.d.                                      | b.d.                         | b.d.  | 68,1 (16,4)               | 2 (1,6)        | 63 (50,0)  | -         | 52 (41,3)  | 9 (7,1)   | -           | -    | -             | -  | -        | -    | 77,3 (15,8) |
| <b>Badania dla komparatorów</b> |                                    |                             |                           |  |                    |           |                  |                            |   |                              |   |                           |                |            |           |            |           |             |      |               |  |          |      |             |
| McNamara 2019                   | IVA/TEZ/ELX+IVA +IVA n=75          | b.d.                        | b.d.                      | b.d.                                   | b.d.               | b.d.      | b.d.             | 12,7 (1,0)                 | b.d.                                      | 89,1 (3,4)                   | b.d.  | b.d.                      | b.d.           | b.d.       | b.d.      | b.d.       | b.d.      | b.d.        | b.d. | b.d.          | b.d.   | b.d.     | b.d. | b.d.        |
|                                 | IVA/TEZ/ELX+IVA +IVA n=60          | b.d.                        | b.d.                      | b.d.                                   | b.d.               | b.d.      | b.d.             | 17,1 (2,3)                 | b.d.                                      | 103,4 (6,1)                  | b.d.  | b.d.                      | b.d.           | b.d.       | b.d.      | b.d.       | b.d.      | b.d.        | b.d. | b.d.          | b.d.   | b.d.     | b.d. | b.d.        |
| VX16-661-115                    | Placebo n=61                       | b.d.                        | b.d.                      | b.d.                                   | b.d.               | b.d.      | b.d.             | 28,9 (6,7)                 | -0,28 (0,72)                              | 133,1 (11,9)                 | +0,13 (0,96)                                | 86,5 (12,9)               | b.d.           | b.d.       | b.d.      | b.d.       | b.d.      | b.d.        | b.d. | b.d.          | b.d.   | b.d.     | b.d. | 84,6 (11,4) |
| EVOLVE                          | IVA/TEZ/ELX+IVA +IVA n=64          | -                           | 41 (51,3)                 | -                                      | -                  | -         | 39 (48,8)        | b.d.                       | b.d.                                      | b.d.                         | b.d.  | 62,1 (14,0)               | 6 (7,5)        | 48 (80,0)  | -         | 25 (31,3)  | 1 (1,3)   | -           | -    | -             | -  | -        | -    | 67,8 (17,5) |
|                                 | IVA/TEZ/ELX+IVA +IVA n=132         | -                           | 45 (55,6)                 | -                                      | -                  | -         | 36 (44,4)        | b.d.                       | b.d.                                      | b.d.                         | b.d.  | 62,8 (14,6)               | 8 (9,9)        | 46 (56,8)  | -         | 26 (32,1)  | 1 (1,2)   | -           | -    | -             | -  | -        | -    | 70,0 (17,7) |
|                                 | IVA lub TEZ/IVA + IVA n=126        | -                           | 38 (45,8)                 | -                                      | -                  | -         | 45 (54,2)        | b.d.                       | b.d.                                      | b.d.                         | b.d.  | 61,8 (14,9)               | 8 (9,6)        | 48 (57,8)  | -         | 25 (30,1)  | 2 (2,4)   | -           | -    | -             | -  | -        | -    | 66,5 (17,9) |
|                                 | Wszyscy                            | -                           | 124 (50,8)                | -                                      | -                  | -         | 120 (49,2)       | b.d.                       | b.d.                                      | b.d.                         | b.d.  | 62,3 (14,5)               | 22 (9,0)       | 142 (88,2) | -         | 76 (31,2)  | 4 (1,6)   | -           | -    | -             | -  | -        | -    | 68,1 (17,7) |



Tab. 80. Wyjściowe dane demograficzne c.d.

| Badanie                         | Grupa badana (n)                   | Stężenie chlorków w pocie, mmol/L [średnia (zakres)] | Grupa genotypowa CFTR [n (%)] |           |           |           | Waga [n (%)] |           |       |           |           |           |         |                 | LC <sub>2.5</sub> [średnia (zakres)] | BMI dla wieku z-score [średnia (zakres)] | BMI, kg/m <sup>2</sup> [średnia (zakres)] | Stężenie elastazy-1 w kale, µg/g [średnia (zakres)] | Pseudomonas pozytywny [n (%)] |
|---------------------------------|------------------------------------|--|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|--------------|-----------|-------|-----------|-----------|-----------|---------|-----------------|--------------------------------------|--|---|---|-------------------------------|
|                                 |                                    |  | F/F                           | F/MF      | F/G       | F/RF      | <14 kg       | ≥14 kg    | <25kg | ≥25 kg    | <30 kg    | ≥30 kg    | <40 kg  | ≥40 kg          |                                      |  |   |   |                               |
| AURORA 2-5                      | IVA/TEZ/ELX+IVA +IVA n=75          | 100,7 (11,2)   | 23 (30,7)                     | 52 (69,3) | -         | -         | 16 (21,3)    | 59 (78,7) | -     | -         | -         | -         | -       | -               | 8,41 (1,48)                          | 0,09 (0,85)                              | 15,79 (1,06)                              | 28,1 (65,7)   | b.d.                          |
| GALILEO                         | IVA/TEZ/ELX+IVA +IVA n=60          | 102,8 (10,0)   | -                             | -         | -         | -         | -            | -         | -     | 39 (65,0) | 21 (35,0) | -         | -       | 10,26 (2,22)    | 0,17 (0,85)                          | 16,33 (1,84)                             | b.d.                                      | b.d.  |                               |
|                                 | Placebo n=61                       | 102,6 (8,6)  | -                             | -         | -         | -         | -            | -         | -     | 38 (62,3) | 23 (37,7) | -         | -       | 9,75 (1,98)     | -0,39 (0,92)                         | 16,11 (2,32)                             | b.d.                                      | b.d.  |                               |
| AURORA 6-11                     | IVA/TEZ/ELX+IVA + IVA Wszyscy n=66 | 102,2 (9,1)  | -                             | -         | -         | -         | -            | -         | -     | 36 (54,5) | 30 (45,5) | -         | -       | 9,77 (2,68)     | -0,16 (0,74)                         | 16,39 (1,69)                             | b.d.                                      | b.d.  |                               |
|                                 | IVA/TEZ/ELX+IVA + IVA F/MF n=37    | 104,4 (7,2)  | -                             | -         | -         | -         | -            | -         | -     | 20 (54,1) | 17 (45,9) | -         | -       | 9,34 (1,82)     | -0,21 (0,84)                         | 16,50 (1,77)                             | b.d.                                      | b.d.  |                               |
|                                 | IVA/TEZ/ELX+IVA + IVA F/F n=29     | 99,3 (10,8)  | -                             | -         | -         | -         | -            | -         | -     | 16 (55,2) | 13 (44,8) | -         | -       | 10,26 (3,36)    | 0,10 (0,61)                          | 16,26 (1,61)                             | b.d.                                      | b.d.  |                               |
| AURORA 6-11 OLE                 | IVA/TEZ/ELX+IVA +IVA n=64          | 102,2 (9,2)  | 28 (43,8)                     | 36 (56,3) | -         | -         | -            | -         | -     | 35 (54,7) | b.d.      | -         | -       | 9,87 (2,68)     | 0,19 (0,73)                          | 16,32 (1,66)                             | b.d.                                      | b.d.  |                               |
| Barry 2021                      | IVA/TEZ/ELX+IVA +IVA n=132         | 59,5 (27,0)  | -                             | -         | 50 (37,9) | 82 (62,1) | b.d.         | b.d.      | b.d.  | b.d.      | b.d.      | b.d.      | b.d.    | b.d.            | b.d.                                 | 24,07 (4,72)                             | b.d.                                      | b.d.  |                               |
|                                 | IVA lub TEZ/IVA + IVA n=126        | 56,4 (25,5)  | -                             | -         | 45 (35,7) | 81 (64,3) | b.d.         | b.d.      | b.d.  | b.d.      | b.d.      | b.d.      | b.d.    | b.d.            | b.d.                                 | 24,05 (4,71)                             | b.d.                                      | b.d.  |                               |
| <b>Badania dla komparatorów</b> |                                    |  |                               |           |           |           |              |           |       |           |           |           |         |                 |                                      |  |   |   |                               |
| McNamara 2019,                  | IVA/TEZ/ELX+IVA +IVA n=75          | 105,5 (8,0); n=19                                    | b.d.                          | b.d.      | b.d.      | b.d.      | 19 (100)     | 0         | -     | -         | -         | -         | -       | 7,6 (0,9); n=5  | -0,10 (0,85)                         | 16,0 (1,1)                               | b.d.                                      | b.d.  |                               |
|                                 | IVA/TEZ/ELX+IVA +IVA n=60          | 106,0 (7,2); n=37                                    | b.d.                          | b.d.      | b.d.      | b.d.      | 0            | 41 (100)  | -     | -         | -         | -         | -       | 9,3 (2,0); n=32 | 0,30 (0,76)                          | 16,0 (1,0)                               | b.d.                                      | b.d.  |                               |
| VX16-661-115                    | Placebo n=61                       | 99,2 (19,5)  | 42 (77,8)                     | -         | -         | 12 (22,2) | -            | -         | -     | -         | -         | 52 (96,3) | 2 (3,7) | 9,56 (2,06)     | -0,25 (0,85)                         | 16,13 (1,66)                             | b.d.                                      | b.d.  |                               |
| EVOLVE                          | IVA/TEZ/ELX+IVA +IVA n=64          | 70,7 (24,0) n=79                                     | -                             | -         | -         | -         | b.d.         | b.d.      | b.d.  | b.d.      | b.d.      | b.d.      | b.d.    | b.d.            | b.d.                                 | 24,56 (5,04)                             | b.d.                                      | 48 (60,0)   |                               |
|                                 | IVA/TEZ/ELX+IVA +IVA n=80          | 74,9 (24,3) n=80                                     | -                             | -         | -         | -         | b.d.         | b.d.      | b.d.  | b.d.      | b.d.      | b.d.      | b.d.    | b.d.            | b.d.                                 | 24,51 (5,50)                             | b.d.                                      | 45 (55,6)   |                               |
|                                 | IVA lub TEZ/IVA + IVA n=126        | 64,1 (28,9) n=81                                     | -                             | -         | -         | -         | b.d.         | b.d.      | b.d.  | b.d.      | b.d.      | b.d.      | b.d.    | b.d.            | b.d.                                 | 23,61 (4,63)                             | b.d.                                      | 52 (62,7)   |                               |
|                                 | Wszyscy                            | 69,9 (26,1) n=240                                    | -                             | -         | -         | -         | b.d.         | b.d.      | b.d.  | b.d.      | b.d.      | b.d.      | b.d.    | b.d.            | b.d.                                 | 24,22 (5,06)                             | b.d.                                      | 145 (59,4)  |                               |



Tab. 81. Wyjściowe dane demograficzne c.d.

| Badanie                         | Grupa badana (n)                   | Wcześniejsze leczenie [n (%)] |                                |  |   |                                     |              |                            | Niewydolność trzustki [n (%)] | Kategoria mutacji funkcji resztkowej [n (%)] |                                 |
|---------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--|---|-------------------------------------|--------------|----------------------------|-------------------------------|--|---------------------------------|
|                                 |                                    | Dornaza alfa                  | Jakikolwiek wziewny antybiotyk | Jakikolwiek wziewny lek rozszerzający oskrzela | Jakikolwiek wziewna hipertoniczna sól fizjologiczna | Jakikolwiek wziewne kortykosteroidy | Azytromycyna | Lek rozszerzający oskrzela |                               | Splot niekanoniczny klasy V                  | Funkcja resztkowa klas II do IV |
| AURORA 2-5                      | IVA/TEZ/ELX+IVA +IVA n=75          | b.d.                          | b.d.                           | b.d.   | b.d.  | b.d.                                | b.d.         | b.d.                       | b.d.                          | b.d.   | b.d.                            |
| GALILEO                         | IVA/TEZ/ELX+IVA +IVA n=60          | b.d.                          | b.d.                           | b.d.   | b.d.  | b.d.                                | b.d.         | b.d.                       | b.d.                          | b.d.   | b.d.                            |
|                                 | Placebo n=61                       | b.d.                          | b.d.                           | b.d.   | b.d.  | b.d.                                | b.d.         | b.d.                       | b.d.                          | b.d.   | b.d.                            |
| AURORA 6-11                     | IVA/TEZ/ELX+IVA + IVA Wszyscy n=66 | b.d.                          | b.d.                           | b.d.   | b.d.  | b.d.                                | b.d.         | b.d.                       | b.d.                          | b.d.   | b.d.                            |
|                                 | IVA/TEZ/ELX+IVA + IVA F/MF n=37    | b.d.                          | b.d.                           | b.d.   | b.d.  | b.d.                                | b.d.         | b.d.                       | b.d.                          | b.d.   | b.d.                            |
|                                 | IVA/TEZ/ELX+IVA + IVA F/F n=29     | b.d.                          | b.d.                           | b.d.   | b.d.  | b.d.                                | b.d.         | b.d.                       | b.d.                          | b.d.   | b.d.                            |
| AURORA 6-11 OLE                 | IVA/TEZ/ELX+IVA +IVA n=64          | b.d.                          | b.d.                           | b.d.   | b.d.  | b.d.                                | b.d.         | b.d.                       | b.d.                          | b.d.   | b.d.                            |
| Barry 2021                      | IVA/TEZ/ELX+IVA +IVA n=132         | b.d.                          | b.d.                           | b.d.   | b.d.  | b.d.                                | b.d.         | b.d.                       | b.d.                          | b.d.   | b.d.                            |
|                                 | IVA lub TEZ/IVA + IVA n=126        | b.d.                          | b.d.                           | b.d.   | b.d.  | b.d.                                | b.d.         | b.d.                       | b.d.                          | b.d.   | b.d.                            |
| <b>Badania dla komparatorów</b> |                                    |                               |                                |  |   |                                     |              |                            |                               |  |                                 |
| McNamara 2019                   | IVA/TEZ/ELX+IVA +IVA n=75          | b.d.                          | b.d.                           | b.d.   | b.d.  | b.d.                                | b.d.         | b.d.                       | b.d.                          | b.d.   | b.d.                            |
|                                 | IVA/TEZ/ELX+IVA +IVA n=60          | b.d.                          | b.d.                           | b.d.   | b.d.  | b.d.                                | b.d.         | b.d.                       | b.d.                          | b.d.   | b.d.                            |
| IX16-661-115                    | Placebo n=61                       | b.d.                          | b.d.                           | b.d.   | b.d.  | b.d.                                | b.d.         | b.d.                       | b.d.                          | b.d.   | b.d.                            |
| EVOLVE                          | IVA/TEZ/ELX+IVA +IVA n=64          | 54 (67,5)                     | 23 (28,8)                      | 71 (88,8)                                      | 39 (48,8)   | 45 (56,3)                           | 38 (47,5)    | 71 (88,8)                  | 11 (13,8)                     | 48 (60,0)                                    | 32 (40,0)                       |
|                                 | IVA/TEZ/ELX+IVA +IVA n=132         | 49 (60,5)                     | 27 (33,3)                      | 67 (82,7)                                      | 36 (44,4)   | 48 (59,3)                           | 31 (38,3)    | 68 (84,0)                  | 11 (13,6)                     | 48 (59,3)                                    | 33 (40,7)                       |
|                                 | IVA lub TEZ/IVA + IVA n=126        | 47 (56,6)                     | 26 (31,3)                      | 74 (89,2)                                      | 43 (51,8)   | 50 (60,2)                           | 32 (38,6)    | 74 (89,2)                  | 11 (13,3)                     | 50 (60,2)                                    | 33 (39,8)                       |
|                                 | Wszyscy                            | 150 (61,5)                    | 76 (31,2)                      | 212 (86,9)                                     | 118 (48,4)  | 143 (58,6)                          | 101 (41,4)   | 213 (87,3)                 | 33 (13,5)                     | 146 (59,8)                                   | 98 (40,2)                       |

## Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 82. Przyczyny nieukończenia badania.

| Akronim badania                 | Parametr              | Liczba pacjentów [n] | Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n] | Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n] | Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n] | Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n] | Przyczyny przerwania leczenia [n (%)] |                      |                       |      |                 |                     |      |
|---------------------------------|-----------------------|----------------------|--|---|---|--|---------------------------------------|----------------------|-----------------------|------|-----------------|---------------------|------|
|                                 |                       |                      |  |   |   |  | Progresja choroby lub nawrót choroby  | Naruszenie protokołu | Działania niepożądane | Zgon | Wycofanie zgody | Utrata z obserwacji | Inne |
| Aurora 2-5                      | IVA/TEZ/ELX+IVA + IVA | 75                   | 75   | 75  | 75  | 1  | 0                                     | 0                    | 1                     | 0    | 0               | 0                   | 0    |
| GALILEO                         | IVA/TEZ/ELX+IVA +IVA  | 60                   | 60   | 60  | 60  | 1  | 0                                     | 0                    | 1                     | 0    | 0               | 0                   | 0    |
|                                 | Placebo               | 61                   | 61   | 61  | 61  | 0  | 0                                     | 0                    | 0                     | 0    | 0               | 0                   | 0    |
| AURORA 6-11                     | IVA/TEZ/ELX+IVA +IVA  | 69                   | 66   | 66  | 66  | 2  | 0                                     | 0                    | 1                     | 0    | 1               | 0                   | 0    |
| AURORA 6-11 OLE                 | IVA/TEZ/ELX+IVA +IVA  | 64                   | 64   | 64  | 64  | 3  | 0                                     | 0                    | 1                     | 0    | 1               | 0                   | 1    |
| Barry 2021                      | IVA/TEZ/ELX+IVA +IVA  | 133                  | 132  | 132   | 132   | 1  | 0                                     | 0                    | 1                     | 0    | 0               | 0                   | 0    |
|                                 | IVA lub TEZ/IVA + IVA | 126                  | 126  | 126   | 126   | 4  | 0                                     | 0                    | 2                     | 0    | 0               | 1                   | 1    |
| <b>Badania dla komparatorów</b> |                       |                      |  |   |   |  |                                       |                      |                       |      |                 |                     |      |
| McNamara 2019                   | LUM/IVA <14 kg        | 67                   | 41   | 41  | 41  | 4  | 0                                     | 0                    | 3                     | 0    | 0               | 0                   | 1    |
|                                 | LUM/IVA ≥14 kg        |                      | 19   | 19  | 19  |  |                                       |                      |                       |      |                 |                     |      |
| VX16-661-115                    | TEZ/IVA + IVA         | 55                   | 54   | 54  | 54  | 1  | 0                                     | 0                    | 0                     | 0    | 0               | 0                   | 1    |
|                                 | IVA                   | 3                    | 3  | 3   | 3   | 0  | 0                                     | 0                    | 0                     | 0    | 0               | 0                   | 0    |

| Akronim badania | Parametr                 | Liczba pacjentów [n] | Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n] | Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n] | Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n] | Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n] | Przyczyny przerwania leczenia [n (%)] |                      |                       |      |                 |                     |      |
|-----------------|--------------------------|----------------------|--|---|---|--|---------------------------------------|----------------------|-----------------------|------|-----------------|---------------------|------|
|                 |                          |                      |  |   |   |  | Progresja choroby lub nawrót choroby  | Naruszenie protokołu | Działania niepożądane | Zgon | Wycofanie zgody | Utrata z obserwacji | Inne |
|                 | Placebo                  | 11                   | 10   | 10  | 10  | 0  | 0                                     | 0                    | 0                     | 0    | 0               | 0                   | 0    |
| EVOLVE          | Placebo                  | 82*                  | 81* (162)                                  | -   | 162   | 6  | 0                                     | 0                    | 6                     | 0    | 0               | 0                   | 0    |
|                 | IVA                      | 82*                  | 81* (157)                                  | -   | 157   | 5  | 0                                     | 0                    | 5                     | 0    | 0               | 0                   | 0    |
|                 | TEZ/IVA + IVA            | 84*                  | 84* (162)                                  | -   | 162   | 2  | 0                                     | 0                    | 2                     | 0    | 0               | 0                   | 0    |
|                 | IVA vs Placebo           | -                    | -  | 161   | -   | -  | -                                     | -                    | -                     | -    | -               | -                   | -    |
|                 | TEZ/IVA + IVA vs IVA     | -                    | -  | 161   | -   | -  | -                                     | -                    | -                     | -    | -               | -                   | -    |
|                 | TEZ/IVA + IVA vs Placebo | -                    | -  | 156   | -   | -  | -                                     | -                    | -                     | -    | -               | -                   | -    |

\* Leczenie część 1.



## Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 83. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.

| Punkt końcowy                   | Komentarz  |
|---------------------------------|--|
| Skuteczność                     |  |
| Zmiana stężenia chlorku w pocie | Zmiana stężenia chlorku w pocie od wartości początkowej do wartości z 24. tygodnia (mmol/l). W badaniach AURORA 2-5, McNamara 2019 GALILEO oraz AURORA 6-11 był to drugorzędowy punkt końcowy. W badaniu AURORA F/RF F/F oraz VX16-661-115 raportowana jest od wartości początkowej do wartości z 8. tygodnia, był to drugorzędowy punkt końcowy. W badaniu AURORA 6-11 OLE raportowana jest od wartości początkowej do wartości z 96. tygodnia, był to drugorzędowy punkt końcowy. W badaniu EVOLVE raportowana jest od wartości początkowej do średniej wartości z 4. i 8. tygodnia, był to kolejny drugorzędowy punkt końcowy.  |
| Zmiana w LCl <sub>2,5</sub>     | Zmiana LCl <sub>2,5</sub> (wskaźnika klirensu płucnego) od wartości początkowej do wartości z 24. tygodnia (jednostki). W badaniu AURORA 2-5 LCI oceniano jedynie u uczestników w wieku ≥3 lat, drugorzędowy punkt końcowy. W badaniu GALILEO był to pierwszorzędowy punkt końcowy. W badaniu AURORA 6-11 był to drugorzędowy punkt końcowy. W badaniu McNamara 2019 był to opcjonalny punkt końcowy dla uczestników w wieku ≥3 lat. W badaniu VX16-661-115 raportowana jest od wartości początkowej do wartości z 8. tygodnia, był to pierwszorzędowy punkt końcowy. W badaniu AURORA 6-11 OLE raportowana jest od wartości początkowej do wartości z 96. tygodnia, był to drugorzędowy punkt końcowy.  |
| Zmiana ppFEV <sub>1</sub>       | Zmiana procentu przewidywanej natężonej objętości wydechowej w ciągu 1 sekundy od wartości początkowej do wartości z 24. tygodnia. W badaniu GALILEO oraz McNamara 2019 był to kolejny punkt końcowy. W badaniu AURORA 6-11 był to drugorzędowy punkt końcowy. W badaniu AURORA F/RF F/F raportowana jest od wartości początkowej do wartości z 8. tygodnia, był to pierwszorzędowy punkt końcowy. W badaniu VX16-661-115 raportowana jest od wartości początkowej do wartości z 8. tygodnia, był to kolejny punkt końcowy. W badaniu AURORA 6-11 OLE raportowana jest od wartości początkowej do wartości z 96. tygodnia, był to drugorzędowy punkt końcowy. W badaniu EVOLVE raportowana jest od wartości początkowej do średniej wartości z 4. i 8. tygodnia, był to pierwszorzędowy punkt końcowy. |

| Punkt końcowy                                | Komentarz  |
|--|--|
| Obserwowany wskaźnik PEx rocznie (48 tyg.)   | Nowe lub zmienione leczenie antybiotykami doustnymi, wziewnymi lub dożylnymi i co najmniej trzy określone objawy przedmiotowe lub podmiotowe zatokowo-płucne w okresie od 3 dni przed datą rozpoczęcia antybiotykoterapii do daty zakończenia antybiotykoterapii. Całkowitą liczbę dni definiuje się jako sumę indywidualnego czasu trwania (rzeczywistej liczby dni) okresu analizy zaostrzenia płucnego u wszystkich uczestników. W badaniu AURORA 2-5 oraz EVOLVE był to kolejny punkt końcowy raportowany w 48 tygodniu. W badaniu McNamara 2019 raportowano ten punkt w 24. tygodniu. |
| Zmiana wskaźnika BMI                         | Zmiana wskaźnika BMI od wartości początkowej do wartości z 24. Tygodnia ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). W badaniu AURORA 2-5, McNamara 2019 oraz AURORA 6-11 był to kolejny punkt końcowy. W badaniu VX16-661-115 raportowana jest od wartości początkowej do wartości z 8. tygodnia, był to dodatkowy punkt końcowy. W badaniu AURORA 6-11 OLE raportowana jest od wartości początkowej do wartości z 96. tygodnia, był to dodatkowy punkt końcowy.   |
| Zmiana masy ciała                            | Zmiana masy ciała od wartości początkowej do wartości z 24. tygodnia (kg). W badaniu AURORA 6-11 oraz McNamara 2019 był to kolejny punkt końcowy. W badaniu VX16-661-115 raportowana jest od wartości początkowej do wartości z 8. tygodnia, był to dodatkowy punkt końcowy.   |
| Zmiana wzrostu                               | Zmiana wzrostu od wartości początkowej do wartości z 24. Tygodnia (cm). W badaniu AURORA 6-11 oraz McNamara 2019 był to kolejny punkt końcowy. W badaniu VX16-661-115 raportowana jest od wartości początkowej do wartości z 8. tygodnia, był to dodatkowy punkt końcowy.  |
| Zmiana wskaźnika BMI w stosunku do wieku     | Zmiana wskaźnika BMI w stosunku do wieku od wartości początkowej do wartości z 24. tygodnia (z-score). W badaniu AURORA 2-5, McNamara 2019 oraz AURORA 6-11 był to kolejny punkt końcowy. W badaniu VX16-661-115 oraz EVOLVE raportowana jest od wartości początkowej do wartości z 8. tygodnia, był to dodatkowy punkt końcowy. W badaniu AURORA 6-11 OLE raportowana jest od wartości początkowej do wartości z 96. tygodnia, był to kolejny punkt końcowy.  |
| Zmiana wskaźnika wzrostu w stosunku do wieku | Zmiana wskaźnika wzrostu w stosunku do wieku od wartości początkowej do wartości z 24. tygodnia (z-score). W badaniu AURORA 2-5, McNamara 2019 oraz AURORA 6-11 był to kolejny punkt końcowy. W badaniu VX16-661-115 raportowana jest od wartości początkowej do wartości z 8. tygodnia, był to dodatkowy punkt końcowy. W badaniu AURORA 6-11 OLE raportowana jest od wartości początkowej do wartości z 96. tygodnia, był to kolejny punkt końcowy.  |



| Punkt końcowy  | Komentarz  |
|--|--|
| Zmiana wskaźnika masy ciała w stosunku do wieku                      | Zmiana wskaźnika masy ciała w stosunku do wieku od wartości początkowej do wartości z 24. tygodnia (z-score). W badaniu AURORA 2-5, McNamara 2019 oraz AURORA 6-11 był to kolejny punkt końcowy. W badaniu VX16-661-115 raportowana jest od wartości początkowej do wartości z 8. tygodnia, był to dodatkowy punkt końcowy. W badaniu AURORA 6-11 OLE raportowana jest od wartości początkowej do wartości z 96. tygodnia, był to kolejny punkt końcowy.   |
| Średnia zmiana elastazy-1 w kale                                     | Średnia zmiana elastazy-1 w kale od wartości początkowej do wartości z 24. tygodnia ( $\mu\text{g/g}$ ). W badaniu AURORA 2-5 oraz McNamara 2019 był to kolejny punkt końcowy. W badaniu VX16-661-115 raportowana jest od wartości początkowej do wartości z 8. tygodnia, był to dodatkowy punkt końcowy. W badaniu EVOLVE raportowana jest od wartości początkowej do wartości z 4. i 8. tygodnia, był to dodatkowy punkt końcowy.  |
| Średnie zmiany immunoreaktywnego trypsynogenu i kalprotektyny w kale | Średnie zmiany immunoreaktywnego trypsynogenu i kalprotektyny w kale od wartości początkowej do wartości z 24. tygodnia ( $\text{ng/mL}$ ). W badaniu AURORA 2-5 oraz McNamara 2019 był to kolejny punkt końcowy. W badaniu VX16-661-115 raportowana jest od wartości początkowej do wartości z 8. tygodnia, był to dodatkowy punkt końcowy. W badaniu EVOLVE raportowana jest od wartości początkowej do wartości z 4. i 8. tygodnia, był to dodatkowy punkt końcowy.   |
| Dane dotyczące ciśnienia krwi  | Raportowano wyniki dla ciśnienia skurczowego oraz rozkurczowego ( $\text{mmHg}$ ). W badaniu AURORA F/RF F/F raportowana jest od wartości początkowej do wartości z 4. oraz 8. tygodnia, był to dodatkowy punkt końcowy. W badaniu AURORA 6-11 oraz GALILEO raportowana jest od wartości początkowej do wartości z 15. dnia, 4., 8., 16.. Oraz 24. tygodnia, był to dodatkowy punkt końcowy. W badaniu AURORA 2-5 raportowana jest od wartości początkowej do wartości z 8. 16. Oraz 24. tygodnia, był to dodatkowy punkt końcowy. W badaniu AURORA 6-11 OLE raportowana jest od wartości początkowej do wartości z 8., 16., 24., 36., 48., 60., 72., 84. oraz 96. tygodnia, był to kolejny punkt końcowy. |
| Podwyższenie poziomu enzymów w badaniu czynności wątroby             | W badaniu AURORA 2-5, McNamara 2019, AURORA 6-11, AURORA 6-11 OLE, AURORA F/RF F/F, VX16-661-115, EVOLVE oraz GALILEO był to dodatkowy punkt końcowy.  |
| Poziom kinazy kreatynowej  | W badaniu AURORA 2-5, AURORA 6-11, AURORA 6-11 OLE oraz GALILEO był to dodatkowy punkt końcowy.  |
| Zmiana w $\text{LC}_{5,0}$   | W badaniu VX16-661-115 raportowana jest od wartości początkowej do wartości z 8. tygodnia, był to dodatkowy punkt końcowy (jednostki).   |
| Zmiana $\text{ppFEV}_1$  | W badaniu EVOLVE zmiana procentu przewidywanej natężonej objętości wydechowej w ciągu 1 sekundy od wartości początkowej do średniej wartości z 4. i 8. tygodnia, był to kolejny drugorzędowy punkt końcowy.  |
| Jakość życia   |  |



| Punkt końcowy                              | Komentarz  |
|--|--|
| Zmiana w punktacji domeny oddechowej CFQ-R | Zmiana w punktacji domeny oddechowej CFQ-R od wartości początkowej do wartości z 24. tygodnia. W badaniu GALILEO był to kolejny punkt końcowy. W badaniu AURORA 6-11 był to drugorzędowy punkt końcowy. W badaniu AURORA F/RF F/F oraz VX16-661-115 raportowana jest od wartości początkowej do wartości z 8. tygodnia, był to drugorzędowy punkt końcowy. W badaniu AURORA 6-11 OLE raportowana jest od wartości początkowej do wartości z 96. tygodnia, był to drugorzędowy punkt końcowy. W badaniu EVOLVE raportowana jest od wartości początkowej do średniej wartości z 4. i 8. tygodnia, był to drugorzędowy punkt końcowy. |
| <b>Bezpieczeństwo</b>                      |  |
| Zdarzenia niepożądane ogółem               | odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi<br>Wynik analizowany jako zmienna binarna – odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane lub co najmniej jedno zdarzenie niepożądane w czasie trwania badania.   |
| Poważne zdarzenia niepożądane              | odsetek pacjentów z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi<br>Wynik analizowany jako zmienna binarna – odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek poważne zdarzenia niepożądane lub co najmniej jedno poważne zdarzenie niepożądane w czasie trwania badania   |

## Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 84, Metodyka badań - interwencja,

| Badanie  | AURORA 2-5  | AURORA 6-11  | AURORA 6-11 OLE  | GALILEO  | Barry 2021  |
|--|---|--|--|--|---|
| Metoda badania   | Otwarte, dwuczęściowe, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie trzeciej fazy   | Otwarte, dwuczęściowe, wieloośrodkowe, badanie trzeciej fazy   | Otwarte, dwuczęściowe, wieloośrodkowe, przedłużone badanie trzeciej fazy   | Randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, kontrolowane placebo badanie trzeciej fazy b  | Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, równoległe badanie trzeciej fazy z aktywną kontrolą                                  |
| Typ badania  | Jednoramienne   | Jednoramienne  | Jednoramienne  | Równoległe   | Równoległe  |
| Lokalizacja ośrodków   | Część A - 7 ośrodków w USA<br>Część B - 22 ośrodki w Ameryce Północnej, Europie i Australii   | Część A - 6 ośrodków w USA<br>Część B - 21 ośrodków w Ameryce Północnej, Europie i Australii   | 21 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Australii, Kanadzie, Wielkiej Brytanii i Irlandii   | 34 ośrodki w Australii, Kanadzie, Danii, Francji, Niemczech, Izraelu, Holandii, Hiszpanii, Szwajcarii i Wielkiej Brytanii                      | 96 ośrodków w Ameryce Północnej, Europie i Australii  |
| Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.) | Część A - 14/14<br>Część B - 75/75/75   | Część A - 16/16<br>Część B - 66/66/66  | 64/64/64   | IVA/TEZ/ELX+IVA - 60/60/60<br>Placebo - 61/61/61   | IVA/TEZ/ELX+IV A - 132/132/132<br>IVA - 45/45/45<br>IVA/TEZ+IVA - 81/81/81  |
| Czas obserwacji  | Część A - 28 dni<br>Część B - 24 tygodnie   | Część A - 2 tygodnie<br>Część B - 24 tygodnie  | 96 tygodni   | 24 tygodnie  | 8 tygodni   |
| Populacja  | Dzieci w wieku 2-5 lat chore na mukowiscydozę homozygotyczne pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczne pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji genu CFTR | Dzieci w wieku 6-11 lat chore na mukowiscydozę homozygotyczne pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczne pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji genu CFTR | Dzieci w wieku 6-11 lat chore na mukowiscydozę homozygotyczne pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczne pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji genu CFTR | Dzieci w wieku 6-11 lat chore na mukowiscydozę heterozygotyczne pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji genu CFTR | Pacjenci $\geq 12$ lat chorzy na mukowiscydozę heterozygotyczne pod względem mutacji F508del z mutacją brakująca lub rezydualną genu CFTR |
| Porównywane interwencje  | Brak porównania,  | Brak porównania, Dzieci o masie ciała < 30 kg otrzymywały ELX 100 mg raz dziennie, TEZ 50 mg raz dziennie i IVA 75 mg co 12 godzin.  | Brak porównania, Dzieci o masie ciała < 30 kg otrzymywały ELX 100 mg raz dziennie, TEZ 50 mg raz dziennie i IVA 75 mg co 12 godzin.  | Grupa badana: - Dzieci o masie ciała < 30 kg otrzymywały ELX 100 mg raz dziennie, TEZ 50 mg raz dziennie i IVA 75 mg co 12 godzin.             | Grupa badana: ELX 200 mg raz dziennie, TEZ 100 mg raz dziennie i IVA 150 mg co 12 godzin.   |

| Badanie                        | AURORA 2-5   | AURORA 6-11   | AURORA 6-11 OLE   | GALILEO   | Barry 2021   |
|--------------------------------|--|---|---|---|--|
|                                | <p>Dzieci o masie ciała &lt; 14 kg otrzymywały ELX 80 mg raz dziennie, TEZ 40 mg raz dziennie i IVA 60 mg każdego ranka i 59,5 mg każdego wieczoru.</p> <p>Dzieci o masie ciała ≥ 14 kg otrzymywały ELX 100 mg raz dziennie, TEZ 50 mg raz dziennie i IVA 75 mg co 12 godzin.</p>  | <p>Dzieci o masie ciała ≥ 30 kg otrzymywały ELX 200 mg raz dziennie, TEZ 100 mg raz dziennie i IVA 150 mg co 12 godzin.</p> | <p>Dzieci o masie ciała ≥ 30 kg otrzymywały ELX 200 mg raz dziennie, TEZ 100 mg raz dziennie i IVA 150 mg co 12 godzin.</p> | <p>Dzieci o masie ciała ≥ 30 kg otrzymywały ELX 200 mg raz dziennie, TEZ 100 mg raz dziennie i IVA 150 mg co 12 godzin,</p> <p>Grupa kontrolna:<br/>- Placebo odpowiadające IVA/TEZ/ELX+IVA</p> | <p>Grupa kontrolna: IVA 150 mg co 12 godzin lub TEZ 100 mg raz dziennie i IVA 150 mg co 12 godzin</p>  |
| Szczegółowy protokół leczenia  | Tak  | Tak   | Tak   | Tak   | Tak  |
| Metody statystyczne            | Tak  | Tak   | Tak   | Tak   | Tak  |
| Uzasadnienie liczebności próby | <p>Nie przeprowadzono formalnych obliczeń dotyczących mocy badania. Liczbę dzieci uznano za odpowiednią do spełnienia głównego celu w zakresie bezpieczeństwa. Planowana liczba uczestników wynosiła około 70 dzieci. Zakładając, że odsetek osób przerywających leczenie jest na poziomie 10% lub 20%, oczekuje się, że badanie ukończy odpowiednio około 63 lub 56 dzieci.</p> | Nie   | Tak. Ukończenie badania macierzystego.  | Nie   | <p>Badanie zostało zaprojektowane w celu włączenia około 250 pacjentów, z których do 15% z wartościami stężenia chlorku potu &lt;30 mmol / liter podczas badań przesiewowych. Do włączenia do kohorty porównawczej iwakafтору zakwalifikowano około 40% pacjentów (około n ze 100) z odpowiednimi genotypami, a spośród nich dopuszczono do 20% z genotypem Phe508del-Arg117Hi. Do przydzielania pacjentów do leczenia i monitorowania zapisów do określonych podgrup wykorzystano interaktywny system odpowiedzi sieciowej.</p> |



| Badanie         | AURORA 2-5   | AURORA 6-11  | AURORA 6-11 OLE  | GALILEO  | Barry 2021   |
|-----------------|--|--|--|--|--|
| Udział sponsora | Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Vertex Pharmaceuticals, Inc. | Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Vertex Pharmaceuticals, Inc. | Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Vertex Pharmaceuticals, Inc. | Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Vertex Pharmaceuticals, Inc. | Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Vertex Pharmaceuticals, Inc. |
| Analiza ITT     | Tak  | Tak  | Tak  | Tak  | Tak  |
| Hipoteza        | -  | -  | -  | superiority  | superiority  |

**Tab. 85. Metodyka badań - komparator.**

| Badanie   | McNamara 2019  | VX16-661-115   | EVOLVE  |
|---|--|--|---|
| Metoda badania  | Otwarte, dwuczęściowe, wieloośrodkowe, badanie trzeciej fazy   | Randomizowane, podwójnie zasłepione badanie trzeciej fazy  | Randomizowane, podwójnie zasłepione, kontrolowane placebo, 2 okresowe, 3 leczenia, wieloośrodkowe badanie trzeciej fazy   |
| Typ badania   | Jednoramienne  | Równoległe   | Krzyżowe  |
| Lokalizacja ośrodków  | Część A - 5 ośrodków w USA<br>Część B - 20 ośrodków w USA i Kanadzie                                   | -  | 86 ośrodków w Australii, Europie, Izraelu i Ameryce Północnej   |
| Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.,) | Część A - 12/12<br>Część B - 60/60/60  | IVA/TEZ+IVA 54/54/54<br>IVA 3/3/3<br>Placebo 10/10/10  | Placebo 80<br>IVA 81<br>IVA/TEZ+IVA 83<br>Analiza skuteczności<br>IVA vs Placebo 161<br>IVA/TEZ+IVA vs Placebo 156<br>IVA/TEZ+IVA vs IVA 161<br>Analiza bezpieczeństwa<br>Placebo 162<br>IVA 157<br>IVA/TEZ+IVA 162 |
| Czas obserwacji   | Część A - 15 dni<br>Część B - 24 tygodnie  | 8 tygodni  | 8 tygodni + 8 tygodni   |
| Populacja   | Dzieci w wieku 2-5 lat chore na mukowiscydozę homozygotyczne pod względem mutacji F508del genu CFTR    | Dzieci w wieku 6-11 lat chore na mukowiscydozę homozygotyczne pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczne pod względem mutacji F508del z mutacją rezydualną genu CFTR    | Pacjenci $\geq 12$ lat chorzy na mukowiscydozę heterozygotyczni pod względem mutacji F508del z mutacją rezydualną genu CFTR   |
| Porównywane interwencje   | Brak porównania, Dzieci o masie ciała < 14 kg otrzymywały LUM 100 mg co 12 godzin i IVA 125 mg co 12h. | Grupa badana:<br>- Dzieci o masie ciała < 40 kg TEZ 50 mg raz dziennie i IVA 75 mg co 12 godzin.<br>Dzieci o masie ciała $\geq 40$ kg TEZ 100 mg raz dziennie i IVA 150 mg co 12 godzin. | - TEZ 100 mg raz dziennie i IVA 150 mg co 12 godzin.<br>- IVA 150 mg co 12 godzin.<br>- Placebo.  |

|                                |  |  |   |
|--------------------------------|--|--|---|
|                                | Dzieci o masie ciała $\geq 14$ kg otrzymywały LUM 150 mg co 12 godzin i IVA 188 mg co 12 godzin.   | Grupa kontrolna:<br>- Placebo odpowiadające IVA/TEZ+IVA.<br>- Dzieci o masie ciała $< 40$ kg IVA 75 mg co 12 godzin, Dzieci o masie ciała $\geq 40$ kg IVA 150 mg co 12 godzin.  |   |
| Szczegółowy protokół leczenia  | Tak  | Tak  | Tak   |
| Metody statystyczne            | Tak  | Tak  | Tak   |
| Uzasadnienie liczebności próby | Nie przeprowadzono formalnych obliczeń dotyczących mocy badania. Uznano, że próba wielkości 56 będzie odpowiednia do osiągnięcia głównego celu bezpieczeństwa. | Tak. Przeprowadzono obliczenia wielkości próby w celu określenia liczby uczestników wymaganej do zaobserwowania zmiany $LC_{12.5}$ w porównaniu z wartością wyjściową w grupie tezakafor/iwakafor, która wykluczałaby wcześniej zdefiniowany maksymalny możliwy efekt placebo wynoszący -0,10, zakładając, że odsetek osób przerywających naukę wynosi 10%. Obecność około 40 uczestników w grupie otrzymującej tezakafor/iwakafor zapewniłaby $\geq 90\%$ mocy pozwalającej wykluczyć maksymalny możliwy efekt placebo wynoszący -0,10, jeśli prawdziwa średnia (SD) zmiana wyniosła -0,9 (1 -41) stosując dwustronny poziom alfa 0,05. | Tak. Wielkość próby wynosząca 34 pacjentów na sekwencję była wystarczająca, aby uzyskać co najmniej 90% mocy do wykrycia różnicy w leczeniu wynoszącej 3 punkty procentowe pomiędzy tezakaforem-iwakaforem a placebo, w porównaniu ze średnimi wartościami pierwszorzędowego punktu końcowego; przy założeniu, że wskaźnik rezygnacji wynosi 10%. |
| Udział sponsora                | Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Vertex Pharmaceuticals Inc.  | Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Vertex Pharmaceuticals, Inc.   | Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Vertex Pharmaceuticals, Inc.  |
| Analiza ITT                    | Tak  | Tak  | Tak   |
| Hipoteza                       | -  | superiority  | superiority   |

## Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

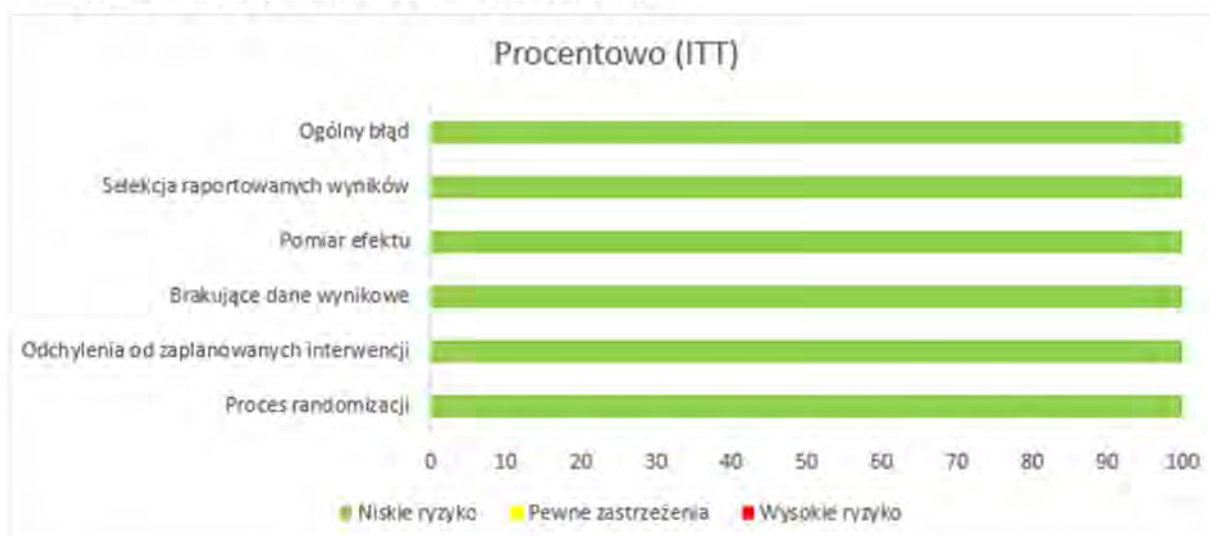
Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego została przeprowadzona wg skali RoB 2 opracowanej przez Cochrane Collaboration. Podsumowanie oceny uwzględnionych w analizie badań oraz przyczyny oceny przedstawiono w rozdziale 3.4. Poniżej na Rys. 9, przedstawiono w sposób graficzny sumaryczną ocenę badań dla interwencji wygenerowaną w narzędziu do oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z kryteriami RoB 2. Na Rys. 10 przedstawiono w sposób graficzny sumaryczną ocenę badań dla komparatorów wygenerowaną w narzędziu do oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z kryteriami RoB 2.

**Rys. 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo (badania dla interwencji).**





Rys. 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo (badania dla komparatorów).



**Tab. 86. Szczegółowe wyniki z zakresu oceny ryzyka błędu systematycznego.**

| Punkt końcowy      | Proces randomizacji  | Odchylenie od zaplanowanych interwencji   | Brakujące dane wynikowe   | Pomiar efektu  | Selekcja raportowanych wyników  | Ogólny błąd  |
|--------------------|--|---|---|--|---|--|
| <b>Barry 2021</b>  |  |   |   |  |   |  |
| ppFEV <sub>1</sub> | <p><b>Ocena:</b> Niskie ryzyko<br/> <b>Wyjaśnienie:</b> Badanie randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepione, równoległe badanie trzeciej fazy z aktywną kontrolą. Pacjenci oraz klinicyści dokonujący oceny wyników leczenia nie byli świadomi otrzymywanych interwencji. Po okresie wstępnym pacjenci, którzy rozpoczęli 8-tygodniowy okres leczenia, zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do otrzymywania IVA/TEZ/ELX lub schematu, który otrzymywali podczas</p> | <p><b>Ocena:</b> Niskie ryzyko<br/> <b>Wyjaśnienie:</b> Badanie podwójnie zaślepione, pacjenci oraz osoby podające leki byli zaślepieni na otrzymywane leczenie. W badaniu nie było żadnych odstępstw od zamierzonych interwencji, interwencje podano zgodnie z procesem randomizacji. Wyniki oceniano w populacji mITT i PP.</p> | <p><b>Ocena:</b> Niskie ryzyko<br/> <b>Wyjaśnienie:</b> Wyniki oceniane w populacji mITT uwzględniającej praktycznie wszystkich pacjentów. Z pominięciem wyników dla jednego pacjenta, który został omyłkowo zrandomizowany w 1. dniu i przerwał badanie z powodu zdarzeń niepożądanych. Nie dysponowano zatem w jego przypadku wynikami dla wszystkich ocenianych okresów badania.</p> | <p><b>Ocena:</b> Niskie ryzyko<br/> <b>Wyjaśnienie:</b> Zastosowano prawidłowe metody pomiaru efektu, takie same w przypadku obu ocenianych interwencji. Osoby oceniające analizowany punkt końcowy były zaślepione na oceniane interwencje. Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka kliniczna były podobne między dwiema grupami leczenia.</p> | <p><b>Ocena:</b> Niskie ryzyko<br/> <b>Wyjaśnienie:</b> Do badania Barry 2021 dysponowano szczegółowym protokołem badania oraz statystycznym planem analizy, w których z wyprzedzeniem określono szczegółowy plan analizy. Przy czym brak jest jakichkolwiek przesłanek, że oceniany punkt końcowy był mierzony za pomocą kilku alternatywnych metod.</p> | <p><b>Ocena:</b> Niskie ryzyko<br/> <b>Wyjaśnienie:</b> We wszystkich domenach uzyskano niskie ryzyko błędu systematycznego.</p> |
| LCl <sub>2,5</sub> |  |   |   |  |   |  |
| SwCl               |  |   |   |  |   |  |

| Punkt końcowy                 | Proces randomizacji   | Odchylenie od zaplanowanych interwencji   | Brakujące dane wynikowe   | Pomiar efektu  | Selekcja raportowanych wyników  | Ogólny błąd   |
|-------------------------------|---|---|---|--|---|---|
| CFQ-R                         | okresu wstępnego IVA lub TEZ/IVA. Aby ustalić wiarygodną wartość wyjściową leczenia, pacjenci weszli w 4-tygodniowy okres wstępny, aby otrzymać 150 mg IVA lub 100 mg TEZ w połączeniu z IVA. |   |   |  |   |   |
| Zdarzenia niepożądane ogółem  |   |   |   |  |   |   |
| Poważne zdarzenia niepożądane |   |   |   |  |   |   |
| <b>GALILEO 6-11</b>           |   |   |   |  |   |   |
| ppFEV <sub>1</sub>            | <b>Ocena:</b> Niskie ryzyko<br><b>Wyjaśnienie:</b> Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe, kontrolowane placebo,  | <b>Ocena:</b> Niskie ryzyko<br><b>Wyjaśnienie:</b> Badanie podwójnie zaślepione, pacjenci oraz osoby podające leki byli zaślepieni na | <b>Ocena:</b> Niskie ryzyko<br><b>Wyjaśnienie:</b> Wyniki oceniane w populacji mITT uwzględniającej prawie wszystkich randomizowanych | <b>Ocena:</b> Niskie ryzyko<br><b>Wyjaśnienie:</b> Zastosowano prawidłowe metody pomiaru efektu, takie same w przypadku obu ocenianych | <b>Ocena:</b> Niskie ryzyko<br><b>Wyjaśnienie:</b> Do badania GALILEO 6-11 dysponowano szczegółowym protokołem badania oraz | <b>Ocena:</b> Niskie ryzyko<br><b>Wyjaśnienie:</b> We wszystkich domenach uzyskano niskie ryzyko błędu systematycznego. |



| Punkt końcowy                | Proces randomizacji  | Odchylenie od zaplanowanych interwencji   | Brakujące dane wynikowe   | Pomiar efektu   | Selekcja raportowanych wyników  | Ogólny błąd |
|------------------------------|--|---|---|---|---|-------------|
| LCl <sub>2,5</sub>           | <p>badanie trzeciej fazy b. Pacjenci oraz klinicyści dokonujący oceny wyników leczenia nie byli świadomi otrzymywanych interwencji. Pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1, otrzymywali ELX/TEZ/IVA lub placebo przez 24-tygodniowy okres leczenia. Dla każdego dziecka włączonego do badania, została dostarczona przez rodzica lub opiekuna prawnego świadoma zgoda.</p> | <p>otrzymywane leczenie. W badaniu nie było żadnych odstępstw od zamierzonych interwencji, interwencje podano zgodnie z procesem randomizacji. Wyniki oceniano w populacji mITT i PP.</p> | <p>pacjentów. Jeden pacjent przerwał badanie z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego (wysypka) podczas przyjmowania interwencji (IVA/TEZ/ELX).</p> | <p>interwencji. Osoby oceniające analizowany punkt końcowy były zaślepione na oceniane interwencje. Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka kliniczna były podobne między dwiema grupami leczenia.</p> | <p>statystycznym planem analizy, w których z wyprzedzeniem określono szczegółowy plan analizy. Przy czym brak jest jakichkolwiek przesłanek, że oceniany punkt końcowy był mierzony za pomocą kilku alternatywnych metod.</p> |             |
| SwCl                         |  |   |   |   |   |             |
| CFQ-R                        |  |   |   |   |   |             |
| Zdarzenia niepożądane ogółem |  |   |   |   |   |             |

| Punkt końcowy                 | Proces randomizacji | Odchylenie od zaplanowanych interwencji | Brakujące dane wynikowe | Pomiar efektu | Selekcja raportowanych wyników | Ogólny błąd |
|-------------------------------|---------------------|---|-------------------------|---------------|--------------------------------|-------------|
| Poważne zdarzenia niepożądane |                     |   |                         |               |                                |             |

ppFEV1 - Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa. Odsetek wartości należnej dla płci, wieku i wzrostu (ang. *Percent Predicted Forced Expiratory Volume In One Second*); SwCl - chlorek potu (ang. *sweat chloride*); CFQ-R - kwestionariusz dotyczący mukowiscydozy - poprawiony (ang. *The Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*); LCI2.5 - wskaźnik klirensu płucnego (ang. *lung clearance index*); mITT - zmodyfikowany cel leczenia (ang. *modified intention to treat*); PP - analiza zgodna z protokołem leczenia (*per protocol*);

## Aneks 11. Ocena jakości badań jednoramiennych

Tab. 87. Ocena jakości badań jednoramiennych w skali NICE.

| Pytanie  | AURORA 2-5 | AURORA 6-11 | AURORA 6-11 OLE | McNamar a 2019 |
|--|------------|-------------|-----------------|----------------|
| 1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?  | Tak        | Tak         | Tak             | Tak            |
| 2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?   | Tak        | Tak         | Tak             | Tak            |
| 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?   | Tak        | Tak         | Tak             | Tak            |
| 4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?  | Tak        | Tak         | Tak             | Tak            |
| 5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?   | Tak        | Tak         | Tak             | Tak            |
| 6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?  | Nie        | Nie         | Nie             | Nie            |
| 7. Czy opisano jasno wyniki badania?   | Tak        | Tak         | Tak             | Tak            |
| 8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)? | Tak        | Tak         | Tak             | Nie            |
| Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)                                   | 7          | 7           | 7               | 6              |



## Aneks 12. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR 2

Tab. 88. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

| Ocena jakości badań wtórnych   | Dawood 2022   | He 2024       | Heneghan 2023 |
|--|---------------|---------------|---------------|
| <p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• populacje,</li> <li>• interwencje,</li> <li>• komparator,</li> <li>• efekty zdrowotne,</li> <li>• ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa. Że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).</li> </ul>   | Tak           | Tak           | Tak           |
| <p>2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie. Że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak. Częściowo tak, nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą. Że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zapytania,</li> <li>• strategię wyszukiwania,</li> <li>• kryteria włączenia/wyłączenia,</li> <li>• ocena ryzyka błędu,</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy oraz</li> <li>• plan badania przyczyn heterogeniczności,</li> <li>• uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.</li> </ul> | Częściowo tak | Nie           | Tak           |
| <p>3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych,</li> <li>• wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań,</li> <li>• wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.</li> </ul>   | Tak           | Tak           | Tak           |
| <p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p>   | Częściowo tak | Częściowo tak | Częściowo tak |

| Ocena jakości badań wtórnych   | Dawood 2022   | He 2024       | Heneghan 2023 |
|--|---------------|---------------|---------------|
| <p>Możliwe odpowiedzi: Tak. Częściowo tak, nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),</li> <li>przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania,</li> <li>uzasadnić ograniczenia (np, język),</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,</li> <li>przeszukać rejestry badań,</li> <li>skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,</li> <li>w stosownych przypadkach wyszukać tzw, „szarą literaturę”,</li> <li>przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesiące od ukończenia opracowania.</li> </ul> |               |               |               |
| <p>5. Czy selekcja badań została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub</li> <li>dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.</li> </ul>   | Tak           | Tak           | Tak           |
| <p>6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrakowania z włączonych badań, lub</li> <li>dwóch badaczy ekstrakowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrakowana przez jednego badacza.</li> </ul>   | Nie           | Tak           | Tak           |
| <p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak. Częściowo tak, nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu,</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p>  | Nie           | Nie           | Tak           |
| <p>8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak. Częściowo tak, nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:</p>   | Częściowo tak | Częściowo tak | Tak           |

| Ocena jakości badań wtórnych   | Dawood 2022 | He 2024 | Heneghan 2023 |
|--|-------------|---------|---------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• populacje,</li> <li>• interwencje,</li> <li>• komparatory,</li> <li>• efekty zdrowotne,</li> <li>• projekty badań,</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• szczegółowo opisać populacje,</li> <li>• szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),</li> <li>• opisać warunki badania,</li> <li>• zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).</li> </ul>   |             |         |               |
| <p>9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p><b>Badania kliniczne z randomizacją.</b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak. Częściowo tak, Nie. Zawiera tylko nierandomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nieukrytej alokacji oraz</li> <li>• braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć).</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sekwencja alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz</li> <li>• selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.</li> </ul> <p><b>Nierandomizowane badania,</b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak. Częściowo tak, nie. Zawiera tylko randomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czynników zakłócających oraz</li> <li>• błędu selekcji.</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych oraz</li> <li>• selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.</li> </ul> | Tak         | Tak     | Tak           |
| <p>10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.</p> <p>Uwaga: Opis. Że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p>   | Nie         | Nie     | Tak           |



| Ocena jakości badań wtórnych   | Dawood 2022                    | He 2024 | Heneghan 2023                  |
|--|--------------------------------|---------|--------------------------------|
| <p>11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</p> <p><b>Badania kliniczne z randomizacją,</b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności. O ile jest obecna oraz</li> <li>• badali przyczyny heterogeniczności.</li> </ul> <p><b>Nierandomizowane badania,</b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności. O ile jest obecna oraz</li> <li>• statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne,</li> <li>• osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.</li> </ul> | Nie przeprowadzono metaanalizy | Tak     | Nie przeprowadzono metaanalizy |
| <p>12. Jeżeli przeprowadzono metaanalizę. Czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezы dowodów?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędów, lub</li> <li>• jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędów, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędów na sumaryczne oszacowanie wyniku.</li> </ul>   | Nie przeprowadzono metaanalizy | Tak     | Nie przeprowadzono metaanalizy |
| <p>13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędów w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędów, lub</li> </ul>  | Tak                            | Tak     | Tak                            |

| Ocena jakości badań wtórnych  | Dawood 2022                    | He 2024          | Heneghan 2023                  |
|---|--------------------------------|------------------|--------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.</li> </ul>  |                                |                  |                                |
| <p>14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak”:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub</li> <li>jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.</li> </ul>   | Nie                            | Tak              | Tak                            |
| <p>15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową. Czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Nie przeprowadzono metaanalizy,</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.</p>   | Nie przeprowadzono metaanalizy | Tak              | Nie przeprowadzono metaanalizy |
| <p>16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów. W tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub</li> <li>autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.</li> </ul>   | Tak                            | Tak              | Tak                            |
| <p>Interpretacja wyniku:</p> <p>Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.</p> <p>Krytyczne domeny AMSTAR 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)</li> <li>Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)</li> <li>Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)</li> <li>Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9)</li> <li>Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11)</li> <li>Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)</li> </ul> | Niska                          | Krytycznie niska | Wysoka                         |

| Ocena jakości badań wtórnych  | Dawood 2022 | He 2024 | Heneghan 2023 |
|---|-------------|---------|---------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15)</li> </ul> <p>Ocena ogólna przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.</li> <li>Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad, Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.</li> <li>Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.</li> <li>Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.</li> </ul> <p>* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.</p> |             |         |               |

Opracowanie na podstawie: [http://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php) [dostęp 31.07.2020 r.].



## Aneks 13. Właściwości farmakokinetyczne

EMA oraz FDA zatwierdziły stosowanie ELX/TEV/IVA w skojarzeniu z IVA w młodszych populacjach 2-5 lat oraz 6-11 lat na podstawie danych z badań dedykowanych dla populacji pediatrycznej (AURORA 2-5 i AURORA 6-11) i na podstawie danych farmakologicznych w populacji pediatrycznej, które odniesiono do danych uzyskanych w populacji pacjentów dorosłych.

Badanie 445-111 (AURORA 2-5) Część A jako główny cel oceniło farmakokinetykę ELX, TEZ i IVA u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat. Farmakokinetyka było drugorzędym celem badanie 445-111 (AURORA 2-5) Część B, mającym na celu ocenę, czy przy ocenianych schematach dawkowania osiągnięto docelową ekspozycję na lek, którą wcześniej uznano za bezpieczne i skuteczne u starszych dzieci i dorosłych.

Wyniki symulacji wykazały, że w ramach badanego schematu dawkowania z granicą masy ciała wynoszącą 14 kg, ekspozycja mieściła się w zakresie od 5 do 95 percentyla obserwowanego zakresu ekspozycji u osób w wieku  $\geq 18$  lat w obu grupach wagowych, chociaż mediana ekspozycji na ELX była niższa od mediany obserwowanej u dorosłych. Ekspozycja mieści się w zakresie ekspozycji u dorosłych, który wcześniej okazał się bezpieczny i skuteczny [EMA 2023]. Podobnie większość ekspozycji na TEZ i IVA mieściła się w granicach od 5. do 95. percentyla obserwowanego zakresu ekspozycji dla osób w wieku  $\geq 18$  lat w każdej grupie wagowej. Ogólnie można stwierdzić, że u osób w wieku od 2 do 5 lat większość ekspozycji na ELX, TEZ i IVA mieściła się w zakresie ekspozycji obserwowanym dla osób w wieku  $\geq 18$  lat dla każdej grupy wagowej [EMA 2023]. Podsumowanie właściwości farmakokinetycznych przedstawiono w Tab. 89.

Tab. 89. Podsumowanie ekspozycji w stanie ustalonym w różnych grupach wiekowych.

| Wiek       | Waga         | Dawka IVA/TEZ/ELX                           | ELX AUC <sub>0-24h</sub> (µg*h/mL) |              |      |     | TEZ AUC <sub>0-24h</sub> (µg*h/mL) |              |      |     | IVA AUC <sub>0-12h</sub> (µg*h/mL) |              |      |      |
|------------|--------------|---|------------------------------------|--------------|------|-----|------------------------------------|--------------|------|-----|------------------------------------|--------------|------|------|
|            |              |   | N                                  | Średnia (SD) | Min  | Max | N                                  | Średnia (SD) | Min  | Max | N                                  | Średnia (SD) | Min  | Max  |
| 2-5 lat    |              | Obie dawki                                  | 75                                 | 136 (43,3)   | 59,2 | 301 | 75                                 | 89,6 (25,9)  | 47,5 | 178 | 75                                 | 12,8 (5,70)  | 5,15 | 41,2 |
|            | 10 do <14 kg | 80 mg qd/ 40 mg qd/<br>60 mg qAM i 59,5 qPM | 16                                 | 128 (24,8)   | 94,3 | 176 | 16                                 | 87,3 (17,3)  | 59,3 | 114 | 16                                 | 11,9 (3,86)  | 6,57 | 18,1 |
|            | ≥14 kg       | 100 mg qd/ 50 mg qd/<br>75 mg q12h          | 59                                 | 138 (47)     | 58,4 | 302 | 59                                 | 90,2 (27,9)  | 47,5 | 178 | 59                                 | 13,0 (6,11)  | 5,15 | 41,2 |
| 6-11 lat   |              | Obie dawki                                  | 66                                 | 154 (64)     | 61,6 | 317 | 66                                 | 87,3 (30,0)  | 43,5 | 158 | 66                                 | 13,6 (7,12)  | 3,73 | 43,0 |
|            | <30 kg       | 100 mg qd/ 50 mg qd/<br>75 mg q12h          | 36                                 | 118 (39,8)   | 61,6 | 247 | 36                                 | 72,2 (23,9)  | 43,5 | 155 | 36                                 | 10,2 (6,63)  | 3,73 | 43,0 |
|            | ≥30 kg       | 200 mg qd/ 100 mg qd/<br>150 mg q12h        | 30                                 | 198 (60,7)   | 97,5 | 317 | 30                                 | 107 (24,9)   | 57,7 | 158 | 30                                 | 17,6 (5,47)  | 9,11 | 27,5 |
| 12- 17 lat | -            | 200 mg qd/ 100 mg qd/<br>150 mg q12h        | 72                                 | 146 (38)     | 64,5 | 258 | 69                                 | 89,0 (23,8)  | 46,5 | 155 | 69                                 | 11,6 (5,01)  | 4,41 | 31,4 |
| ≥18 lat    | -            | 200 mg qd/ 100 mg qd/<br>150 mg q12h        | 179                                | 164 (51,1)   | 69   | 392 | 186                                | 86,8 (26,5)  | 32,8 | 211 | 186                                | 13,3 (5,34)  | 3,60 | 33,4 |

Źródło: EMA 2023

## Aneks 14. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 90. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

| Badanie | Populacja | Porównanie | Horyzont | Dane        |   |          |   |
|---------|-----------|------------|----------|-------------|---|----------|---|
|         |           |            |          | Interwencja |   | Kontrola |   |
|         |           |            |          | n           | N | n        | N |
|         |           |            |          |             |   |          |   |
|         |           |            |          |             |   |          |   |
|         |           |            |          |             |   |          |   |

Tab. 91. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

| Badanie | Populacja | Porównanie | Horyzont | Rozmiar grupy |   | Średnia |   | SD lub SEM lub 95%CI |   |  |
|---------|-----------|------------|----------|---------------|---|---------|---|----------------------|---|--|
|         |           |            |          | I             | K | I       | K | I                    | K |  |
|         |           |            |          |               |   |         |   |                      |   |  |
|         |           |            |          |               |   |         |   |                      |   |  |

I – Interwencja, K – Komparator; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); SE – błąd standardowy (ang. *standard error*); 95% CI – przedział ufności (ang. *Confidence interval*).



## Aneks 15. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor + iwakaftor (Kaftrio® + Kalydeco®) poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

- europejskiej Agencji ds. Leków (European Medicines Agency, EMA),
- polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA),
- holenderskiej bazy Lareb,
- brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA),
- europejskiej bazy zgłoszeń działań niepożądanych (European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports, ADRReports),
- australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA).

Data ostatniego wyszukiwania: 15.04.2024 r.

### **Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)**

Na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor + iwakaftor.

### **FDA**

Na stronie amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) zidentyfikowano informacje na temat zmian w zakresie bezpieczeństwa iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor + iwakaftor datowane na styczeń-marzec 2022 r. Dotyczyła ona reakcji anafilaktycznej. FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych.

Na stronie amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) zidentyfikowano informacje na temat zmian w zakresie bezpieczeństwa iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor + iwakaftor datowane na październik-grudzień 2022 r. Dotyczyła ona ostrego zapalenia trzustki. FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych.

Na stronie amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) zidentyfikowano informacje na temat zmian w zakresie bezpieczeństwa

iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor + iwakaftor datowane na kwiecień-czerwiec 2023 r. Dotyczyła ona zaćmy. FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych.

### **Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency, EMA)**

Zidentyfikowano specjalne ostrzeżenia załączone do charakterystyki produktu leczniczego [ChPL Kaftrio®].

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, które wystąpiły u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, zgłoszono u 1,5% pacjentów leczonych produktem leczniczym IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA.

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 w wieku 12 lat i starszych (badanie 445-103);
- trwające 192 tygodnie, otwarte badanie bezpieczeństwa i skuteczności (badanie 445-105) z powtórным udziałem badanych z badań 445-102 i 445-103, z analizą cząstkową przeprowadzoną u 506 pacjentów w wieku 12 lat i starszych w 96, tygodniu;
- trwające 8 tygodni, randomizowane, kontrolowane czynnym lekiem porównawczym badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby u 258 pacjentów w wieku 12 lat i starszych (badanie 445-104);
- trwające 24 tygodnie otwarte badanie (badanie 445-106) z udziałem 66 pacjentów w wieku od 6 do poniżej 12 lat;
- trwające 24 tygodnie, randomizowane, kontrolowane placebo badanie (badanie 445-116) z udziałem 121 pacjentów w wieku od 6 do poniżej 12 lat;
- trwające 192 tygodnie, dwuczęściowe (część A i część B) otwarte badanie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (badanie 445-107) z powtórным udziałem pacjentów wieku 6 lat i starszych z badania 445-106, z analizą części A (96 tygodni) przeprowadzoną u 64 pacjentów;
- trwające 24 tygodnie, otwarte badanie (badanie 445-111) z udziałem 75 pacjentów w wieku od 2 do poniżej 6 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 × 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, 106 i 111 pochodzą z ocen prowadzonych u 228 pacjentów w wieku od 2 do poniżej 18 lat. Profil bezpieczeństwa jest zasadniczo podobny u dzieci i młodzieży oraz 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 0,0%, 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. W badaniu 445-111 z udziałem pacjentów w wieku od 2 do poniżej 6 lat



częstość występowania maksymalnych wartości aktywności aminotransferaz (ALAT lub AspAT) >8. >5 lub >3 × GGN wynosiła odpowiednio 1,3%, 2,7% oraz 8.0%. U żadnego z pacjentów leczonych skojarzeniem IVA+TEZ+ELX nie wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz >3 × GGN związane ze zwiększonym stężeniem bilirubiny całkowitej >2 × GGN ani nie przerwano leczenia z powodu zwiększenia aktywności aminotransferaz.

#### Wysypka

W badaniu 445-111 u pacjentów w wieku od 2 do poniżej 6 lat, u 15 (20,0%) uczestników wystąpił co najmniej 1 epizod wysypki, u 4 (9,8%) kobiet i 11 (32,4%) mężczyzn.

#### Zmętnienie soczewki

U jednego pacjenta wystąpiło działanie niepożądane w postaci zmętnienia soczewki.

#### 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.

#### Lareb

Na dzień 15.04.2024 r. na stronie holenderskiego centrum nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii odnaleziono następujące zgłoszenia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Kaftrio®:

- Układ oddechowy i klatka piersiowa: 1
- Układ krwionośny i limfatyczny: 2
- Naczynia krwionośne: 1
- Skóra i tkanka podskórna: 2
- Zatrucia i urazy: 2
- Wątroba i drogi żółciowe: 1
- Przewód pokarmowy: 9
- Nowotwory: 2
- Oko: 1
- Ucho i narząd równowagi: 2
- Psychologiczne: 15
- Mięśnie, Stawy i tkanka łączna: 1
- Wyniki testów: 4
- Miejsce aplikacji i ogólnie ciało: 5

- Odżywianie i metabolizm: 1
- Układ rozrodczy i piersi: 1
- Układ nerwowy: 7.

Na dzień 15.04.2024 r. r. na stronie holenderskiego centrum nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii odnaleziono następujące zgłoszenia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Kalydeco®:

Naczynia krwionośne: 1

Skóra i tkanka podskórna: 4

Układ żołądkowo-jelitowy: 2

Ucho i narząd równowagi: 2

Psychologiczne: 2

Wyniki testów: 1

Miejsce aplikacji i ogólnie ciało: 1

Odżywianie i metabolizm: 1

Układ nerwowy: 2.

#### **MHRA**

Na stronie brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA), zidentyfikowano informacje na temat zmian w zakresie bezpieczeństwa iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor + iwakaftor datowane na 15.02.2022 r. Dotyczyła ona ryzyka poważnych uszkodzeń wątroby.

#### **TGA**

Zastrzeżenia TGA są tożsame z zastrzeżeniami EMA.

## Spis rysunków

|  |     |
|--|-----|
| Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) –diagram PRISMA [Moher 2009]. .....  | 22  |
| Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne - populacja F/F 2-5 lat) –diagram PRISMA [Moher 2009]. .....  | 24  |
| Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne - Populacja F/MF 2-5 lat) –diagram PRISMA [Moher 2009]. .....   | 25  |
| Rys. 4. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [Moher 2009]. .....  | 26  |
| Rys. 5. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [Moher 2009]. .....  | 28  |
| Rys. 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane - badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo - badania dla interwencji. ....                        | 56  |
| Rys. 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane - badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo - badania dla komparatorów. ....                       | 57  |
| Rys. 8. Średnia bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie (SwCl) od wartości początkowej do 24. tygodnia, stratyfikowana według wieku i genotypu, pełny zestaw analiz. .... | 100 |
| Rys. 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo (badania dla interwencji). ....  | 171 |
| Rys. 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo (badania dla komparatorów). ....  | 172 |



## Spis tabel

|  |    |
|--|----|
| Tab. 1. Podsumowanie wyników, populacja w wieku 2-5 lat.....   | 8  |
| Tab. 2. Podsumowanie wyników, populacja w wieku 6-11 lat.....  | 9  |
| Tab. 3. Podsumowanie wyników, populacja w wieku $\geq 12$ lat. ....  | 10 |
| Tab. 4. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS. ....   | 12 |
| Tab. 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym. ....                             | 14 |
| Tab. 6. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym. ....                            | 18 |
| Tab. 7. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.....                 | 19 |
| Tab. 8. Opracowania wtórne. ....   | 29 |
| Tab. 9. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy. ....   | 33 |
| Tab. 10. Zmiana stężenia chlorku w pocie, populacja F/F, wiek 2-5 lat. ....                                | 60 |
| Tab. 11. zmiana wskaźnika klirensu płucnego $LCI_{2.5}$ , populacja F/F, wiek 2-5 lat <sup>y</sup> . ....  | 60 |
| Tab. 12. Obserwowany wskaźnik PEx, populacja F/F i F/MF, wiek 2-5 lat.....                                 | 61 |
| Tab. 13. Zmiana wskaźnika BMI, populacja F/F i F/MF, wiek 2-5 lat. ....                                    | 61 |
| Tab. 14. Zmiana wskaźnika BMI w stosunku do wieku, populacja F/F i F/MF, wiek 2-5 lat.<br>.....            | 62 |
| Tab. 15. Średnia zmiana elastazy-1 w kale, populacja F/F i F/MF, wiek 2-5 lat. ....                        | 62 |
| Tab. 16. Zmiana stężenia chlorku w pocie, populacja F/MF, wiek 2-5 lat. ....                               | 63 |
| Tab. 17. Zmiana wskaźnika klirensu płucnego $LCI_{2.5}$ , populacja F/MF, wiek 2-5 lat <sup>y</sup> . .... | 63 |
| Tab. 18. Zmiana ppFEV <sub>1</sub> , populacja F/RF, wiek 2-5 lat.....                                     | 64 |
| Tab. 19. Zmiana stężenia chlorku w pocie, populacja F/RF, wiek 2-5 lat. ....                               | 65 |
| Tab. 20. Zmiana stężenia chlorku w pocie, populacja F/F, wiek 6-11 lat. ....                               | 65 |
| Tab. 21. Zmiana wartości ppFEV <sub>1</sub> , populacja F/F, wiek 6-11 lat. ....                           | 66 |
| Tab. 22. Zmiana wskaźnika klirensu płucnego $LCI_{2.5}$ , populacja F/F, wiek 6-11 lat. ....               | 66 |
| Tab. 23. Zmiana wskaźnika BMI w stosunku do wieku, populacja F/F, wiek 6-11 lat. ....                      | 67 |
| Tab. 24. Zmiana wskaźnika klirensu płucnego, populacja F/MF, wiek 6-11 lat. ....                           | 67 |
| Tab. 25. Zmiana stężenia chlorku w pocie, populacja F/MF, wiek 6-11 lat. ....                              | 68 |
| Tab. 26. Zmiana ppFEV <sub>1</sub> , populacja F/MF, wiek 6-11 lat. ....                                   | 68 |
| Tab. 27. Zmiana stężenia chlorku w pocie, populacja F/RF, wiek $\geq 12$ lat. ....                         | 69 |
| Tab. 28. Zmiana ppFEV <sub>1</sub> , populacja F/RF, wiek $\geq 12$ lat. ....                              | 69 |
| Tab. 29. Zmiana stężenia chlorku w pocie, populacja F/G, wiek $\geq 12$ lat. ....                          | 70 |
| Tab. 30. Zmiana ppFEV <sub>1</sub> , populacja F/G, wiek $\geq 12$ lat. ....                               | 70 |
| Tab. 31. Zmiana w punktacji domeny oddechowej CFQ-R, populacja F/F, wiek 2-5 lat. ....                     | 71 |
| Tab. 32. Zmiana w punktacji domeny oddechowej CFQ-R, populacja F/F, wiek 6-11 lat. ....                    | 72 |

|   |     |
|---|-----|
| Tab. 33. Zmiana w punktacji domeny oddechowej CFQ-R, populacja F/MF, wiek 6-11 lat.<br>.....  | 73  |
| Tab. 34. Zmiana w punktacji domeny oddechowej CFQ-R, populacja F/RF, wiek $\geq 12$ lat. ...  | 73  |
| Tab. 35. zmiana w punktacji domeny oddechowej CFQ-R, populacja F/G, wiek $\geq 12$ lat. ...   | 74  |
| Tab. 36. Zdarzenia niepożądane ogółem, populacja F/F i F/MF, wiek 2-5 lat. ....   | 75  |
| Tab. 37. Poszczególne zdarzenia niepożądane, populacja F/F i F/MF, wiek 2-5 lat. ....   | 75  |
| Tab. 38. Poziom enzymów w teście czynności wątroby, populacja F/F i F/MF, wiek 2-5<br>lat. ....   | 76  |
| Tab. 39. Zdarzenia niepożądane, populacja F/F i F/MF, wiek 6-11 lat. ....   | 77  |
| Tab. 40. Poziom enzymów w teście wątroby, populacja F/F i F/MF, wiek 6-11 lat. ....   | 79  |
| Tab. 41. Ciśnienie krwi, populacja F/F, wiek 6-11 lat. ....   | 79  |
| Tab. 42. Kinaza keratynowa, populacja F/F, wiek 6-11 lat. ....  | 79  |
| Tab. 43. Zdarzenia niepożądane, populacja F/MF, wiek 6-11 lat. ....   | 80  |
| Tab. 44. Zdarzenia niepożądane związane z podwyższeniem kinazy kreatynowej,<br>populacja F/MF, wiek 6-11 lat. ....  | 81  |
| Tab. 45. Zdarzenia niepożądane, populacja F/RF i F/G, wiek $\geq 12$ lat. ....  | 82  |
| Tab. 46. Profil bezpieczeństwa dotyczący aktywności enzymów wątrobowych, populacja<br>F/RF i F/G, wiek $\geq 12$ lat. ....                                  | 83  |
| Tab. 47. Profil bezpieczeństwa dotyczący zmiany skurczowego i rozkurczowego ciśnienia<br>krewi, populacja F/RF i F/G, wiek $\geq 12$ lat. ....              | 84  |
| Tab. 48. Wyniki raportowane w AURORA 2-5 OLE, populacja F/F i F/MF, wiek 2-5 lat. ....  | 85  |
| Tab. 49. Wyniki analizy skuteczności oraz jakość życia, populacja F/F i F/MF, wiek 6-11<br>lat. ....  | 86  |
| Tab. 50. Zdarzenia niepożądane, populacja F/F i F/MF, wiek 6-11 lat. ....   | 87  |
| Tab. 51. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych<br>leków (dane na dzień 05.03.2024) [ <i>adrreports.eu</i> ]. ....      | 88  |
| Tab. 52. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych<br>leków (dane na dzień 05.03.2024) [ <i>adrreports.eu</i> ]. ....      | 89  |
| Tab. 53. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach<br>niepożądanych leków (dane na dzień 05.03.2024) [ <i>vigiaccess.org</i> ]. .... | 90  |
| Tab. 54. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach<br>niepożądanych leków (dane na dzień 05.03.2024) [ <i>vigiaccess.org</i> ]. .... | 91  |
| Tab. 55. Charakterystyka i wyniki badań z zakresu efektywności praktycznej. ....  | 94  |
| Tab. 56. Ocena siły dowodów w skali GRADE. ....   | 105 |
| Tab. 57. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed),<br>15.04.2024 r. ....   | 111 |
| Tab. 58. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library,<br>15.04.2024 r. ....   | 112 |
| Tab. 59. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 15.04.2024 r. ....  | 112 |

|   |     |
|---|-----|
| Tab. 60. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 15.04.2024 r. ....   | 113 |
| Tab. 61. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 15.04.2024 r. ....   | 114 |
| Tab. 62. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 15.04.2024 r. ....   | 115 |
| Tab. 63. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 15.04.2024 r. ....   | 115 |
| Tab. 64. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 15.04.2024 r. ....   | 116 |
| Tab. 65. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 15.04.2024 r. ....   | 117 |
| Tab. 66. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed) - populacja 2-5 lat homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR, 15.04.2024 r. ....  | 118 |
| Tab. 67. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed) - populacja 2-5 lat heterozygotyczni pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji (MF) genu CFTR, 15.04.2024 r. .... | 119 |
| Tab. 68. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne. ....  | 120 |
| Tab. 69. Prace włączone do przeglądu - badania efektywności praktycznej.....  | 122 |
| Tab. 70. Prace włączone do przeglądu - opracowania wtórne. ....   | 122 |
| Tab. 71. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne.....   | 123 |
| Tab. 72. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne. ....   | 124 |
| Tab. 73. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej,.....  | 126 |
| Tab. 74. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne. ....  | 134 |
| Tab. 75. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov. ....   | 137 |
| Tab. 76. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.....   | 137 |
| Tab. 77. Kryteria włączenia i wykluczenia. ....   | 139 |
| Tab. 78. Wyjściowe dane demograficzne.....  | 157 |
| Tab. 79. Wyjściowe dane demograficzne c.d. ....   | 158 |
| Tab. 80. Wyjściowe dane demograficzne c.d. ....   | 159 |
| Tab. 81. Wyjściowe dane demograficzne c.d. ....   | 160 |
| Tab. 82. Przyczyny nieukończenia badania.....   | 161 |
| Tab. 83. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.....   | 163 |
| Tab. 84. Metodyka badań - interwencja, ....   | 167 |
| Tab. 85. Metodyka badań - komparator.....   | 169 |
| Tab. 86. Szczegółowe wyniki z zakresu oceny ryzyka błędu systematycznego.....   | 173 |



|  |     |
|--|-----|
| Tab. 87. Ocena jakości badań jednoramiennych w skali NICE.....                       | 177 |
| Tab. 88. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2. ....                                | 178 |
| Tab. 89. Podsumowanie ekspozycji w stanie ustalonym w różnych grupach wiekowych. ... | 185 |
| Tab. 90. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych. ....                             | 186 |
| Tab. 91. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.....                               | 186 |

# Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0, 2016. Warszawa. Sierpień 2016. <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> [Dostęp: 01.10.2020].
- APD Kaftrio** Analiza problemu decyzyjnego Kaftrio. Warszawa, marzec 2024
- AURORA 2-5** Goralski JL, Hoppe JE, Mall MA, McColley SA, McKone E, Ramsey B, Rayment JH, Robinson P, Stehling F, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Ahluwalia N, Chin A, Chu C, Lu M, Niu T, Weinstock T, Ratjen F, Rosenfeld M. Phase 3 Open-Label Clinical Trial of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged 2-5 Years with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 Jul 1;208(1):59-67. doi: 10.1164/rccm.202301-0084OC. PMID: 36921081; PMCID: PMC10870849.
- AURORA 2-5 OLE** J. Goralski, C. Daines, J. Pittman, J. Rayment, P. Robinson, R. Thursfield, F. Stehling, F. Ratjen, N. Ahluwalia, C. Chu, P. Menon, T. Weinstock, M. Mall, for the VX20-445-112 Study Group. Long-term safety and efficacy of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in children aged 2 and older with cystic fibrosis and at least one F508del allele: 48-week results of an open-label extension study. *Journal of Cystic Fibrosis* 22S3 (2023) S1-S408.
- AURORA 6-11** 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 SA, 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 Jun 15;203(12):1522-1532.
- AURORA 6-11 OLE** Wainwright C, McColley SA, McNally P, Powers M, Ratjen F, Rayment JH, Retsch-Bogart G, Roesch E, Ahluwalia N, Chin A, Chu C, Lu M, Menon P, Waltz D, Weinstock T, Zelazoski L, Davies JC, Long-Term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged  $\geq 6$  Years with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele: A Phase 3. Open-Label Clinical Trial, *Am J Respir Crit Care Med*, 2023 Jul 1;208(1):68-78.
- Balfour-Lynn 2022** Balfour-Lynn IM, King JA. CFTR modulator therapies - Effect on life expectancy in people with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2022 Jun;42:3-8.
- 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 D; VX18-445-104 Study Group, Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del-Gating and -Residual Function Genotypes, *N Engl J Med*, 2021 Aug 26;385(9):815-825.
- Bell 2020** Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, Burgel PR, Tullis E, Castaños C, Castellani C, Byrnes CA, Cathcart F, Chotirmall SH, Cosgriff R, Eichler I, Fajac I, Goss CH, Drevinek P, Farrell PM, Gravelle AM, Havermans T, Mayer-Hamblett N, Kashirskaya N, Kerem E, Mathew JL, McKone EF, Naehrlich L, Nasr SZ, Oates GR, O'Neill C, Pypops U, Raraigh KS, Rowe SM, Southern KW, Sivam S, Stephenson AL, Zampoli M, Ratjen F. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med*. 2020 Jan;8(1):65-124. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2019 Dec;7(12):e40.
- Bower 2023** Bower JK, Volkova N, Ahluwalia N, Sahota G, Xuan F, Chin A, Weinstock TG, Ostrenga J, Elbert A, Real-world safety and effectiveness of

- elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis: Interim results of a long-term registry-based study, *J Cyst Fibros*, 2023 Jul;22(4):730-737.
- ChPL Kaftrio®** CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO Kaftrio  
[https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_pl.pdf) [Dostęp: 29.03.2024r.]
- Cohen 2010** Cohen JS, Biesecker BB. Quality of life in rare genetic conditions: a systematic review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2010 May;152A(5):1136-56. doi: 10.1002/ajmg.a.33380. PMID: 20425818; PMCID: PMC3113481.
- Cohen-Cymerknoh 2011** Cohen-Cymerknoh M, Shoseyov D, Kerem E. Managing cystic fibrosis: strategies that increase life expectancy and improve quality of life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Jun 1;183(11):1463-71.
- Dawood 2022** Dawood SN, Rabih AM, Niaj A, Raman A, Uprety M, Calero MJ, Villanueva MRB, Joshaghani N, Villa N, Badla O, Goit R, Saddik SE, Mohammed L, Newly Discovered Cutting-Edge Triple Combination Cystic Fibrosis Therapy: A Systematic Review. *Cureus*, 2022 Sep 20;14(9):e29359,
- VX16-661-115** Davies JC, Sermet-Gaudelus I, Naehrllich L, Harris RS, Campbell D, Ahluwalia N, Short C, Haseltine E, Panorchan P, Saunders C, Owen CA, Wainwright CE; VX16-661-115 Investigator Group, 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,
- EVOLVE** Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, Wang LT, Ingenito EP, McKee C, Lu Y, Lekstrom-Himes J, Elborn JS, Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del, *N Engl J Med*, 2017 Nov 23;377(21):2013-2023,
- GALILEO** Mall MA, Brugha R, Gartner S, Legg J, Moeller A, Mondejar-Lopez P, Prais D, Pressler T, Ratjen F, Reix P, Robinson PD, Selvadurai H, Stehling F, Ahluwalia N, Arteaga-Solis E, Bruinsma BG, Jennings M, Moskowitz SM, Noel S, Tian S, Weinstock TG, Wu P, Wainwright CE, Davies JC, Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 Through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation: A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022 Dec 1;206(11):1361-1369.
- Heneghan 2023** Heneghan M., Southern KW, Murphy J., Sinha IP, Nevitt SJ. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). *Cochrane Database Syst Rev*, 2023 Nov 20;11(11):CD010966.
- Heneghan 2023b** Heneghan M.; Southern K.; Murphy J.; Sinha I.; Nevitt S.; Systematic review of corrector modulator therapy for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del); *Journal of Cystic Fibrosis* (2023) 22 Supplement 3 (S55).
- Mayer-Hamblett 2022** Mayer-Hamblett N, Zemanick ET, Odem-Davis K, VanDevanter D, Warden M, Rowe SM, Young J, Konstan MW, For-The-Chec-Sc-Study-Group. Characterizing CFTR modulated sweat chloride response across the cf population: Initial results from the CHEC-SC study. *J Cyst Fibros*. 2023 Jan;22(1):79-88.
- McNamara 2019** McNamara JJ, McColley SA, Marigowda G, Liu F, Tian S, Owen CA, Stiles D, Li C, Waltz D, Wang LT, Sawicki GS. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacaftor combination therapy in children aged 2-5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: an open-label phase 3 study. *Lancet Respir Med*, 2019 Apr;7(4):325-335.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*.



2009 Jul 21;339:b2535. doi: 10.1136/bmj.b2535. PMID: 19622551; PMCID: PMC2714657.

**Nichols 2022  
(PROMISE)**

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 Dalfsen JM, Kloster MH, Rowe SM; PROMISE Study group. Clinical Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in People with Cystic Fibrosis: A Clinical Trial, *Am J Respir Crit Care Med*, 2022 Mar 1;205(5):529-539,

**Olivier 2023**

Olivier M, Kavvalou A, Welsner M, Hirtz R, Straßburg S, Sutharsan S, Stehling F, Steindor M, Real-life impact of highly effective CFTR modulator therapy in children with cystic fibrosis, *Front Pharmacol*, 2023 May 9;14:1176815,

**Rubin 2019**

Rubin JL, O'Callaghan L, Pelligra C, Konstan MW, Ward A, Ishak JK, Chandler C, Liou TG. Modeling long-term health outcomes of patients with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR treated with lumacaftor/ivacaftor. *Ther Adv Respir Dis*. 2019 Jan-Dec;13:1753466618820186.

**Wainwright  
2022**

C. Wainwright, S, McColley . P, McNally, M. Powers, F, Ratjen, J, Rayment, G, Retsch-Bogart, E, Roesch, N, Ahluwalia, A. Chin. C. Chu, M, Lu. P, Menon. S, Moskowitz, D. Waltz, T. Weinstock, F, Xuan, L, Zelazoski, J, Davies, for the VX19-445-107 Study Group, Long-term safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children 6 years and older with cystic fibrosis and at least one F508del alleles: 96-week interim results from an open-label extension study.