





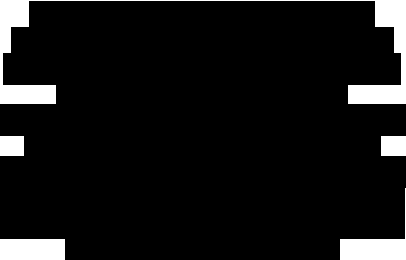


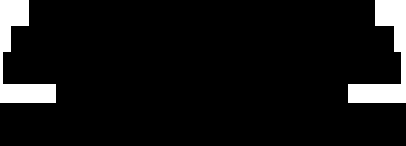



**IWAKAFTOR (KALYDECO®) W LECZENIU  
MUKOWISCYDOZY U PACJENTÓW Z MUTACJĄ G551D  
LUB INNYMI MUTACJAMI BRAMKUJĄCYMI  
W OBRĘBIE GENU *CFTR***

**ANALIZA KLINICZNA (AK)  
PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ**



Kraków, czerwiec-grudzień 2014

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

<b>Analizę kliniczną opracowało</b> (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: <a href="mailto:centrumhta@centrumhta.com">centrumhta@centrumhta.com</a> telefon: 0 607 345 792		
<b>Autorzy analizy klinicznej</b>	<b>Imię i nazwisko</b> (inicjały)	<b>Stanowisko</b>	<b>Wkład pracy</b>
			
			
			
<b>Analiza kliniczna została</b> wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH Josephspitalstraße 15/4. Stock, 80331 München, Niemcy		
<b>Konflikt interesów</b>	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.		

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 2012 ROKU .....	7
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ .....	8
STRESZCZENIE .....	10
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	14
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK) .....	14
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	14
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH .....	15
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH .....	16
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO.....	17
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA.....	19
2.6. SELEKCJA INFORMACJI .....	19
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH .....	20
2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ .....	22
2.9. SYNTEZA DANYCH .....	23
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO.....	24
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	26
4.1. WSTĘP .....	26
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH .....	26
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ IWAKAFTORU (PRODUKT LECZNICZY KALYDECO®) W LECZENIU MUKOWISCYDOZY U CHORYCH Z MUTACJĄ G551D .....	29
5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ IWAKAFTORU (PRODUKT LECZNICZY KALYDECO®) W LECZENIU MUKOWISCYDOZY U CHORYCH Z MUTACJĄ G551D .....	33
5.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA IWAKAFTORU (PRODUKT LECZNICZY KALYDECO®) W LECZENIU MUKOWISCYDOZY U CHORYCH Z MUTACJĄ G551D .....	43
5.3. PODSUMOWANIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ IWAKAFTORU (PRODUKT LECZNICZY KALYDECO®) W LECZENIU MUKOWISCYDOZY U CHORYCH Z MUTACJĄ G551D .....	52
6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ IWAKAFTORU (PRODUKT LECZNICZY KALYDECO®) W LECZENIU MUKOWISCYDOZY U CHORYCH Z MUTACJĄ TYPU G178R, G551S, S549N, S549R, G970R, G1244E, S1251N, S1255P LUB G1349D .....	53
6.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ IWAKAFTORU (PRODUKT LECZNICZY KALYDECO®) W LECZENIU MUKOWISCYDOZY U CHORYCH Z MUTACJĄ TYPU G178R, G551S, S549N, S549R, G970R, G1244E, S1251N, S1255P LUB G1349D .....	50
6.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA IWAKAFTORU (PRODUKT LECZNICZY KALYDECO®) W LECZENIU MUKOWISCYDOZY U CHORYCH Z MUTACJĄ TYPU G178R, G551S, S549N, S549R, G970R, G1244E, S1251N, S1255P LUB G1349D .....	54
6.3. PODSUMOWANIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ IWAKAFTORU (PRODUKT LECZNICZY KALYDECO®) W LECZENIU MUKOWISCYDOZY U CHORYCH Z MUTACJĄ TYPU G178R, G551S, S549N, S549R, G970R, G1244E, S1251N, S1255P LUB G1349D .....	56
7. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI .....	63
7.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI .....	63
7.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	64
8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA IWAKAFTORU (PRODUKT LECZNICZY KALYDECO®) .....	70
8.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH.....	70
8.2. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA IWAKAFTORU (PRODUKT LECZNICZY	

---

KALYDECO®).....	76
9. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE .....	77
9.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	77
9.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	78
10. DYSKUSJA.....	81
11. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ .....	89
12. WNIOSKI KOŃCOWE.....	91
13. BIBLIOGRAFIA.....	97
14. SPIS TABEL I SCHEMATÓW.....	103
15. ANEKS .....	105
15.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH .....	105
15.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	112
15.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO.....	113
15.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRAISAL</i> ) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH.....	114
15.5. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE .....	129
15.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	132
15.7. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) W SKALI JADAD .....	143
15.8. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (NON-RCT) W SKALI NOS.....	144
15.9. ANALIZA WYNIKÓW W SKALI GRADE.....	146
15.10. TABELE POMOCNICZE .....	150

## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<sup>3</sup> He-MRI	ang. <i>Hyperpolarized Helium-3 Magnetic Resonance Imaging</i> ; Metoda obrazowania rezonansem magnetycznym
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AspAT	Aminotransferaza asparaginowa
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> ; Wskaźnik masy ciała
BSC	ang. <i>Best Supportive Care</i> ; Najlepsza opieka podtrzymująca
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
CF	ang. <i>Cystic Fibrosis</i> ; Mukowiscydoza
CFQ-R	ang. <i>Cystic Fibrosis Quality of Life Questionnaire-revised</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia chorych na mukowiscydozę
CFTR	ang. <i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gene</i> ; Gen kodujący białko CFTR znajdujący się na długim ramieniu chromosomu 7.
CFTR	ang. <i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Protein</i> ; Białko tworzące kanał chlorkowy w błonie komórkowej, kodowane przez gen <i>CFTR</i> .
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CRD	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
HRCT	ang. <i>High Resolution Computed Tomography</i> ; Wysokorozdzielcza tomografia komputerowa
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
EQ-5D	ang. <i>Euro-QoL Questionnaire</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FEV <sub>1</sub>	ang. <i>Forced Expiratory Volume In 1 Second</i> ; Natężona objętość wydechu pierwszosekundowa
FVC	ang. <i>Forced Vital Capacity</i> ; Natężona pojemność życiowa płuc
GRADE	ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ; Skala oceny siły dowodów naukowych
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
ITT	ang. <i>Intention To Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
<b>MESH</b>	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
<b>N</b>	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
<b>NNH</b>	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie.
<b>NNT</b>	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie.
<b>NOS</b>	ang. <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i> ; Skala oceny nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną
<b>NS</b>	Wynik nieistotny statystycznie
<b>OR Peto</b>	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
<b>p</b>	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
<b>PICO</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik
<b>PICOS</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie
<b>PPA (PP)</b>	ang. <i>Per Protocol Analysis</i> ; Analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania
<b>PRISMA</b>	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
<b>PSUR</b>	ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> ; Okresowe raporty dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych
<b>RB</b>	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
<b>RR</b>	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
<b>SD</b>	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
<b>TDV</b>	ang. <i>Total Defect Volume</i> ; Objętość całkowitego defektu wentylacji płuc
<b>TVD</b>	ang. <i>Total Ventilation Defect</i> ; Całkowity defekt wentylacji płuc
<b>URLP</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

## ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [103]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

## KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ

- Celem analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Kalydeco® (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów z mutacją G551D lub innymi mutacjami typu bramkującego, takimi jak: G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*. Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [101], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* [102] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [103].
- Problem zdrowotny, zalecenia postępowania klinicznego, aktualną praktykę kliniczną, analizowane punkty końcowe opisano w Analizie problemu decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [104].
- W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano: 1 badanie RCT II fazy typu *dose-ranging* o akronimie Study 101 [1]-[2], 2 badania RCT III fazy o akronimach STRIVE [3]-[6] oraz ENVISION [7]-[8], przeprowadzone w grupach równoległych, 1 badanie RCT II fazy przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym [9]-[10], w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa iwakaftoru w bezpośrednim porównaniu do placebo u pacjentów z mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*. Dodatkowo, zidentyfikowano 1 badanie RCT III fazy o akronimie KONNECTION [11]-[15], do którego włączono chorych z mutacjami „bramkującymi” innymi niż mutacja G551D, a także: 1 kontrolowane badanie kliniczne II fazy [16]-[17], 1 prospektywne, nierandomizowane badanie kliniczne bez grupy kontrolnej o akronimie PERSIST [18]-[23] stanowiące kontynuację 2 badań III fazy [3]-[6] i [7]-[8], 4 prospektywne, otwarte badania bez grupy kontrolnej [24]-[25], [26]-[27], [28], [29], 2 badania retrospektywne oparte na wynikach zastosowania iwakaftoru w ramach tzw. programów rozszerzonego dostępu [30], [31], 1 badanie retrospektywne oparte na wynikach stosowania iwakaftoru w praktyce klinicznej [32], a także 6 opisów przypadków [33], [34], [35], [36], [37], [38]. W ramach niniejszej analizy uwzględnione zostały również: publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (EMA [51], [52], [53]; FDA [54]), opracowania (badania) wtórne [55]-[56], [57], [58], [59], [60], [61], a także badania nieopublikowane [39], [40], [41], [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48], [49], [50] dotyczące oceny efektów klinicznych iwakaftoru w leczeniu mukowiscydozy.
- Wyniki randomizowanych badań klinicznych III fazy o akronimach STRIVE [3]-[6] oraz ENVISION [7]-[8] raportowane dla 48 tygodniowego okresu leczenia wykazały istotną statystycznie i klinicznie przewagę iwakaftoru względem placebo w odniesieniu do poprawy funkcji płuc mierzonej wzrostem wartości FEV<sub>1</sub>, poprawy stanu odżywienia definiowanego jako wzrost masy ciała, a także w zakresie redukcji stężenia chlorków w pocie, zarówno u chorych dorosłych, jak i pacjentów pediatrycznych powyżej 6. roku życia, z mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR* oraz z upośledzeniem funkcji płuc w stopniu umiarkowanym. Ponadto, zastosowanie iwakaftoru wiązało się z istotną statystycznie poprawą jakości życia ocenianą według kwestionariusza CFQ-R w kontekście zmniejszenia nasilenia objawów ze strony układu oddechowego u pacjentów powyżej 12. roku życia. W przypadku dzieci w wieku od 6 do 11 lat, obserwowana różnica zmian w zakresie oceny jakości życia była istotna z klinicznego punktu widzenia, jakkolwiek nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. Istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów odnotowano również przy zastosowaniu oceny za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Wykazano ponadto, że terapia iwakaftorem istotnie statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia zaostrzeń objawów płucnych, a także znamienne skraca czas ich trwania u chorych dorosłych oraz młodzieży powyżej 12. roku życia.
- Wyniki badania RCT II fazy uwzględniającego pacjentów z mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR* oraz wynikami spirometrycznymi w granicach normy (zachowaną funkcją płuc), również wskazały na istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść terapii iwakaftorem, w odniesieniu do wzrostu parametru FEV<sub>1</sub>, wskaźnika LCI oraz redukcji stężenia chlorków w pocie w okresie leczenia wynoszącym 4 tygodnie [9]-[10].



- Wyniki randomizowanego badania III fazy o akronimie KONNECTION potwierdziły wysoką skuteczność iwakaftoru w leczeniu mukowiscydozy także u chorych w wieku powyżej 6. roku życia będących nosicielami mutacji bramkujących innych niż mutacja G551D tj. z mutacjami takimi jak: G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*. W wyniku stosowania iwakaftoru przez okres 8 tygodni raportowano istotną statystycznie i klinicznie poprawę funkcji płuc tj. wzrost wartości FEV<sub>1</sub>, poprawę jakości życia mierzoną stopniem redukcji nasilenia objawów płucnych (kwestionariusz CFQ-R), wzrost bezwzględnej masy ciała oraz wskaźnika BMI, a także redukcję stężenia chlorków w pocie w bezpośrednim porównaniu do placebo [11]-[15].
- Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa stosowania iwakaftoru w leczeniu mukowiscydozy wskazała na bardzo dobry profil bezpieczeństwa analizowanego preparatu, w stopniu porównywalnym do placebo, zarówno u chorych dorosłych, jak i w przypadku pacjentów pediatrycznych. Poza bólem głowy, większość obserwowanych działań niepożądanych dotyczyła funkcjonowania układu oddechowego (kaszel, infekcje w obrębie gardła lub/i jamy nosowej itp.), a działania te miały łagodny lub umiarkowanie nasilony oraz przejściowy charakter [1]-[2], [3]-[6], [7]-[8], [9]-[10], [11]-[15].
- Wyniki otwartego badania o akronimie PERSIST [18]-[23] i badań obserwacyjnych [24]-[25], [26]-[27], [28], [29], [32] uwzględniających pacjentów z umiarkowanie upośledzoną funkcją płuc, jak i wyniki 2 badań retrospektywnych [30], [31] oraz raporty przypadków [33]-[38] dotyczące leczenia pacjentów o ciężkim przebiegu choroby, potwierdziły wysoką skuteczność iwakaftoru w leczeniu chorych z mukowiscydozą o różnym stopniu nasilenia objawów. Wyniki długoterminowej obserwacji w ramach otwartego badania PERSIST wskazały na bardzo dobrą tolerancję iwakaftoru.
- Podsumowując, na podstawie dostępnych dowodów naukowych należy wnioskować o udokumentowanej, wysokiej skuteczności klinicznej iwakaftoru w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów z mutacją G551D, lub innymi mutacjami bramkującymi, takimi jak: G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D na co najmniej 1 allelu genu *CFTR*, zarówno u pacjentów dorosłych, młodzieży, jak i dzieci powyżej 6. roku życia. Jednocześnie wykazano, że analizowany preparat charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, porównywalnym do placebo.

## STRESZCZENIE

### **Cel analizy klinicznej:**

- ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Kalydeco® (iwakafator, tabletki powlekane, 150 mg) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów z mutacją G551D lub innymi mutacjami typu bramkującego, takimi jak: G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*.

### **Metody:**

- problem zdrowotny, aktualną praktykę kliniczną, zalecenia postępowania klinicznego oraz szczegółowe uzasadnienie dla doboru komparatora zostały opisane w Analizie problemu decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [104],
- analizę kliniczną przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych [101], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [102] oraz rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [103],
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane oraz nierandomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona na podstawie skali *Jadad* (randomizowane badania kliniczne) oraz skali *NOS* (badania kohortowe), a siłę dowodów naukowych oceniono za pomocą skali *GRADE*,
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2007 oraz pakietu statystycznego *StatsDirect*®.

### **Badania włączone do analizy klinicznej:**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano randomizowane, jak i nierandomizowane badania kliniczne oraz szereg opisów/ raportów przypadków dotyczących oceny efektów klinicznych iwakafatoru (produkt leczniczy Kalydeco®) stosowanego w leczeniu mukowiscydozy.

Ostatecznie w niniejszej analizie uwzględniono:

- 1 randomizowane badanie kliniczne II fazy typu *dose-ranging* przeprowadzone w 2 częściach; w grupach skrzyżowanych oraz równoległych [1]-[2],
- 2 randomizowane badania kliniczne III fazy przeprowadzone w grupach równoległych [3]-[6], [7]-[8],
- 1 randomizowane badanie kliniczne II fazy przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym [9]-[10],
- 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym [11]-[15],
- 1 kontrolowane badanie kliniczne II fazy przeprowadzone w 2 częściach (faza pojedynczo zamaskowana i otwarta) [16]-[17],
- 1 nierandomizowane badanie kliniczne przeprowadzone bez zamaskowania oraz grupy kontrolnej, będące kontynuacją badań RCT III fazy [3]-[6], [7]-[8], (ang. *open-label extension*) [18]-[23],
- 2 prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej dotyczące zastosowania iwakafatoru w rzeczywistej praktyce klinicznej [24]-[25], [26]-[27],

- 2 propektywne badania kliniczne bez zamaskowania oraz grupy kontrolnej [28], [29],
- 2 badania retrospektywne oparte na wynikach tzw. programów rozszerzonego dostępu [30], [31],
- 1 badanie obserwacyjne, retrospektywne oparte na wynikach leczenia w rzeczywistej praktyce klinicznej [32],
- 6 opisów przypadków [33], [34], [35], [36], [37], [38],
- 12 badań nieopublikowanych [39], [40], [41], [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48], [49], [50],
- 4 publikacje zakwalifikowane do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa iwakaftoru [51], [52], [53], [54],
- 1 wtórną/ drugorzędową analizę wyników 2 badań RCT III fazy [55]-[56],
- 2 raporty (ang. *dossier*) dostarczone przez Zamawiającego [57], [58],
- 2 opracowania (badania) wtórne będące raportami HTA z przeglądem systematycznym bez meta-analizy [59], [60],
- 1 raport opracowany przez FDA będący zbiorem dokumentów rejestracyjnych dla produktu Kalydeco® [61].

#### **Wyniki:**

##### Analiza skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa iwakaftoru w bezpośrednim porównaniu do placebo u pacjentów z mutacją G551D na co najmniej 1 allelu genu *CFTR* oraz łagodnie lub umiarkowanie nasilonym upośledzeniem funkcji płuc

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie iwakaftoru w dawce 150 mg 2x dobę, w porównaniu do placebo wiąże się z:

- **istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) zmianą w zakresie:** zwiększenia pierwszosekundowej, natężonej objętości wydechowej ( $FEV_1$ ) wyrażonej w wartościach bezwzględnych lub względnych; zwiększenia masy ciała; redukcji stężenia jonów chlorkowych w pocie w okresie obserwacji wynoszącym zarówno 24 tygodnie, jak i 48 tygodni u chorych w wieku powyżej 12. roku życia [3]-[6], jak i u pacjentów pediatrycznych w wieku od 6. do 11. roku życia [7]-[8],
- **istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) zmianą w zakresie:** zmniejszenia nasilenia objawów ze strony układu oddechowego ocenianych w skali punktowej za pomocą kwestionariusza CFQ-R oraz kwestionariusza EQ-5D w okresie obserwacji wynoszącym zarówno 24 tygodnie, jak i 48 tygodni, u pacjentów w wieku powyżej 12. roku życia [3]-[6], a także zmniejszenia nasilenia objawów ocenianych przez rodziców lub opiekunów chorych dzieci za pomocą kwestionariusza CFQ-R w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie [7]-[8],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym prawdopodobieństwem** wzrostu wartości  $FEV_1$  względem wartości początkowych o  $\geq 5\%$  w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie u pacjentów w wieku powyżej 12. roku życia [3]-[6],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym ryzykiem:** wystąpienia zaostrzenia objawów płucnych, a także wystąpienia zaostrzenia będącego wskazaniem do hospitalizacji w okresie obserwacji wynoszącym zarówno 24 tygodnie, jak i 48 tygodni w przypadku pacjentów powyżej 12. roku życia [3]-[6],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszą częstością:** występowania zaostrzenia objawów płucnych w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni u pacjentów powyżej 12. roku życia [3]-[6],
- **istotnym statystycznie ( $p < 0,05$ ) skróceniem czasu:** trwania zaostrzenia objawów płucnych; pobytu w szpitalu z powodu zaostrzenia objawów płucnych, a także czasu antybiotykoterapii podawanej dożylnie z powodu zaostrzenia objawów płucnych w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni u pacjentów powyżej 12. roku życia [3]-[6],
- **brakiem istotnych statystycznie ( $p < 0,05$ ) zmian w zakresie:** zmniejszenia nasilenia objawów ze strony układu oddechowego ocenianych zarówno przez chore dzieci (w wieku od 6 do 11 lat), jak i ich rodziców lub opiekunów za pomocą kwestionariusza CFQ-R, w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni, jakkolwiek raportowana różnica była istotna klinicznie [7]-[8].

##### Analiza skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa iwakaftoru w bezpośrednim porównaniu do placebo u pacjentów z mutacją G551D na co najmniej 1 allelu genu *CFTR* oraz zachowaną funkcją płuc

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie iwakaftoru w dawce 150 mg 2x dobę, w porównaniu do placebo wiąże się z:

- **istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) zmianą w zakresie:** zmniejszenia parametru LCI, zwiększenia pierwszosekundowej, natężonej objętości wydechowej ( $FEV_1$ ), a także redukcji stężenia jonów chlorkowych w pocie w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [9]-[10],
- **brakiem istotnych statystycznie ( $p < 0,05$ ) zmian w zakresie:** zmniejszenia nasilenia objawów ze strony układu oddechowego ocenianych w skali punktowej za pomocą kwestionariusza CFQ-R w okresie obserwacji wynoszącym 4

tygodnie [9]-[10].

**W zakresie oceny bezpieczeństwa terapii u pacjentów z mutacją G551D na co najmniej 1 allelu genu *CFTR* wykazano, że zastosowanie iwakaftoru w dawce 150 mg 2x dobę, w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym ryzykiem wystąpienia:** ciężkich działań niepożądanych, w tym wystąpienia zaostrzenia objawów płucnych w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni u pacjentów w wieku powyżej 12. roku życia [3]-[6],
- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie:** ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni w przypadku pacjentów pediatrycznych [7]-[8], a także w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie u pacjentów powyżej 6. roku życia z zachowaną funkcją płuc [9]-[10],
- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:** jakichkolwiek działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, a także działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem i będących przyczyną zaburzenia/ modyfikacji schematu leczenia lub trwałej rezygnacji z leczenia w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni u pacjentów powyżej 12. roku życia [3]-[6]
- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:** jakichkolwiek działań niepożądanych, a także działań niepożądanych będących przyczyną zaburzenia/ modyfikacji schematu leczenia lub trwałej rezygnacji z leczenia zarówno w populacji pediatrycznej, jak i u chorych dorosłych [3]-[6], [7]-[8], [9]-[10].

Dodatkowo, wyniki kontrolowanego badania II fazy [16]-[17] wskazały, że podawanie iwakaftoru u pacjentów z mutacją G551D genu *CFTR* oraz  $FEV_1 \geq 40\%$  przez okres 4 tygodni wiązało się ze znaczącą redukcją objętości defektu wentylacji płuc (TDV), co korelowało z istotną statystycznie poprawą funkcji płuc mierzoną wzrostem wartości  $FEV_1$ .

**Analiza skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa iwakaftoru w bezpośrednim porównaniu do placebo u pacjentów z mutacją G178R, G551S, S549N, S549R, G970R, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*.** Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie iwakaftoru w dawce 150 mg 2x dobę, w porównaniu do placebo wiąże się z:

- **istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) zmianą w zakresie:** zwiększenia pierwszosekundowej, natężonej objętości wydechowej ( $FEV_1$ ) wyrażonej w procentach wartości należnej; zmniejszenia nasilenia objawów ze strony układu oddechowego ocenianych w skali punktowej za pomocą kwestionariusza CFQ-R; zwiększenia masy ciała (wyrażonej w kilogramach, za pomocą parametru BMI lub według skali *z-score*), a także w odniesieniu do redukcji stężenia jonów chlorkowych w pocie w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni [11]-[15],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym prawdopodobieństwem** wzrostu wartości  $FEV_1$  względem wartości początkowych o  $\geq 5\%$  oraz redukcji stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych o  $\geq 5\%$  w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni [11]-[15],
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy w zakresie:** ryzyka wystąpienia zaostrzenia objawów płucnych, a także ryzyka zaostrzeń objawów płucnych wymagających hospitalizacji lub dożyłnej antybiotykoterapii w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni, niemniej różnice te były istotne z klinicznego punktu widzenia [11]-[15].

**W zakresie oceny bezpieczeństwa terapii u pacjentów z mutacją bramkującą inną niż G551D na co najmniej 1 allelu genu *CFTR* wykazano, że zastosowanie iwakaftoru w dawce 150 mg 2x dobę, w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:** jakichkolwiek działań niepożądanych, w tym działań niepożądanych określonych jako związane lub prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem, ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych, a także ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni [11]-[15].

### ***Badania o niższej wiarygodności:***

Dodatkowa analiza przeprowadzona w oparciu o wyniki otwartego, prospektywnego badania o akronimie PERSIST [18]-[23], 4 prospektywnych badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej [24]-[25], [26]-[27], [28], [29] oraz 1 retrospektywnego badania obserwacyjnego [32] uwzględniających pacjentów z umiarkowanie upośledzoną funkcją płuc, jak i wyniki 2 badań retrospektywnych [30], [31] oraz raporty przypadków [33], [34], [35], [36], [38] dotyczące leczenia pacjentów o ciężkim przebiegu choroby potwierdziły wysoką skuteczność iwakaftoru w zróżnicowanej populacji chorych z mukowiscydozą, w tym także u pacjentów, którzy nie byli wcześniej uwzględnieni w badaniach RCT, z ciężko upośledzoną funkcją płuc lub/i oczekujących na przeszczep płuc. Wyniki długoterminowej obserwacji w ramach badania PERSIST wskazały na bardzo dobrą tolerancję iwakaftoru i stałą lub wręcz zmniejszającą się w miarę trwania terapii – częstość występowania określonych działań niepożądanych.

### ***Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa:***

W zakresie dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa uwzględniono dane z Charakterystyki produktu leczniczego [51], Streszczenia EPAR dla ogółu społeczeństwa [52], okresowego raportu EMA o działaniach niepożądanych (ang. *Periodic Safety Update Reports: PSUR*) [53] oraz ulotki informacyjnej FDA [54], które opierają się przede wszystkim na wynikach przeprowadzonych randomizowanych badań klinicznych, a w przypadku PSUR, także na wynikach badań obserwacyjnych i raportów przypadków z praktyki klinicznej. Dostępne dowody naukowe wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa analizowanego preparatu w zróżnicowanej populacji chorych na mukowiscydozę. Obserwowane w badaniach klinicznych działania niepożądane były najczęściej związane z układem oddechowym, ich charakter/ rodzaj był względnie stały we wszystkich badaniach klinicznych, a częstość występowania – zbliżona w przypadku stosowania iwakaftoru i placebo.

### ***Opracowania (badania) wtórne:***

Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych [55]-[56], [57], [58], [59], [60], [61] są zbieżne z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie klinicznej, ponieważ uwzględnione opracowania wtórne opierają się wyłącznie na pierwotnych badaniach klinicznych, które zostały uprzednio włączone i przedstawione w ramach bieżącej analizy.

### ***Wnioski z analizy klinicznej:***

Na podstawie dostępnych dowodów naukowych należy wnioskować o unikalnej, wysokiej skuteczności klinicznej w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów z mutacją G551D, lub innymi mutacjami bramkującymi typu: G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D na co najmniej 1 allelu genu *CFTR*, zarówno u pacjentów dorosłych, młodzieży, jak i dzieci powyżej 6. roku życia. Korzystne efekty kliniczne zastosowanej terapii obserwowane były już we wczesnym etapie leczenia, utrzymywały się przez długi okres obserwacji, niezależnie od wieku i płci pacjentów, ciężkości objawów czy wyjściowych wartości FEV<sub>1</sub>. Analizowany preparat wykazuje istotne klinicznie i statystycznie efekty terapeutyczne, nie tylko u chorych z łagodnym lub umiarkowanym upośledzeniem funkcji płuc, ale także w przypadku pacjentów z ciężko nasilonymi objawami, u których zastosowana terapia wiązała się ze znaczącą poprawą stanu zdrowia, u niektórych wręcz w stopniu umożliwiającym odroczenie decyzji o konieczności przeszczepu płuc. Jednocześnie wykazano, że analizowany preparat charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, porównywalnym do placebo.

## **1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)**

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Kalydeco® (iwakafator, tabletki powlekane, 150 mg) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów z mutacją G551D lub mutacją typu: G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR* (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) kodującego białko tworzące kanał chlorkowy w błonie komórkowej.

## **2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)**

### **2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)**

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w kwietniu 2009 roku [101], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* – „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0*” z marca 2011 roku [102] oraz rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [103]. Problem zdrowotny, aktualną praktykę kliniczną, zalecenia i standardy postępowania klinicznego, zestawienie analizowanych punktów końcowych opisano w Analizie problemu decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa z siedzibą w Krakowie [104].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatora/ technologii opcjonalnej, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparator/ technologia opcjonalna, wyniki zdrowotne (O), badania (S)),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów

i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),

- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu wyników z gradacją dowodów w skali GRADE,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

## 2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytocznych Oceny Technologii Medycznych [101] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (A.M., S.Ł.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*®,

- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*,
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*,
- *European Medicines Agency (EMA)*,
- *Health Canada*.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 04.06.-01.09.2014 roku (data ostatniego wyszukiwania: 01.09.2014; aktualizacja wyszukiwania w dniu 02.12.2014 roku [M.G.]). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, meta-analiz oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

### **2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH**

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.



Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (A.M., S.Ł.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz EMTREE (ang. *Elsevier`s Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,

oraz medycznych serwisów internetowych, m.in. *Polish Society Against Cystic Fibrosis* ([www.ptwm.org.pl](http://www.ptwm.org.pl)), *Cystic Fibrosis Europe* ([www.cfeurope.org](http://www.cfeurope.org)) oraz *Cystic Fibrosis Foundation* ([www.cff.org](http://www.cff.org)) w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych.

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerydy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 04.06.-01.09.2014 roku (data ostatniego wyszukiwania: 01.09.2014; aktualizacja w dniu 02.12.2014 [M.G.]). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

#### **2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO**

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*) – stanowią chorzy z mukowiscydozą i potwierdzoną mutacją G551D lub mutacją typu: G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*,
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) – stanowi stosowanie produktu leczniczego

Kalydeco® (iwakaftor),

- komparator/ technologię opcjonalną (ang. *comparison*) – placebo/najlepsza opieka podtrzymująca (ang. *best supportive care*; BSC),
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) – efekty terapeutyczne: skuteczność kliniczna (mierzona: odpowiedzią na leczenie definiowaną jako spadek stężenia jonów chlorkowych w pocie poniżej 60 mmol/l lub spadek stężenia jonów chlorkowych o co najmniej 30% w odniesieniu do stanu przed leczeniem oraz odpowiedzią na leczenie definiowaną jako absolutne zwiększenie wartości FEV<sub>1</sub> o co najmniej 5% w odniesieniu do stanu przed leczeniem (zgodnie z proponowanym programem lekowym [104], [111]), wzrostem wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej - FEV<sub>1</sub>, zwiększeniem bezwzględnej masy ciała/ wskaźnika masy ciała, redukcją stężenia chlorków w pocie, zmniejszeniem stopnia nasilenia objawów ze strony układu oddechowego, redukcją ryzyka wystąpienia zaostrzenia objawów płucnych, redukcją ryzyka hospitalizacji/ antybiotykoterapii z powodu zaostrzenia objawów płucnych, jakością życia ocenianą na podstawie kwestionariusza EQ-5D) oraz profil bezpieczeństwa (mierzony ryzykiem wystąpienia specyficznych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, a także ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych oraz ryzykiem wycofania z badania/ zgonu w powodu działań niepożądanych),
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności (m.in. badania obserwacyjne, retrospektywne, badania kliniczno-kontrolne).

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowili: chorzy na mukowiscydozę z potwierdzoną mutacją typu: G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*,
- badania oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania iwakaftoru (produkt leczniczy Kalydeco®),
- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności,
- ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych, randomizowanych badań klinicznych wynosiła co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

## 2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach RCT, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR (EMA, ang. *European Medicines Agency*), w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*®.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w przypadku badań obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

## 2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia

badania, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (A.M., S.Ł.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (przy udziale osoby trzeciej - P.K.). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

## **2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH**

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowanych przez AOTM [101].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań klinicznych, opartą na skali *Jadad* (punktacja od 0 do 5), w której pod uwagę bierze się następujące kryteria:

- zastosowanie randomizacji,
- wykorzystanie właściwej metody randomizacji,
- zastosowanie zamaskowania,
- rodzaj zamaskowania (I, II, III rzędu),
- utratę pacjentów z grupy badanej i kontrolnej [105].

Szczegółowy opis skali *Jadad* [105] przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Przyznanie ocenianemu badaniu sumarycznej liczby od 0 do 5 punktów zależy od spełnienia wyżej wymienionych kryteriów.

Skala *Jadad* umożliwia uwzględnienie w ramach oceny wiarygodności: sposobu przeprowadzenia randomizacji, zamaskowania i liczby pacjentów utraconych z obserwacji, a więc podstawowych kryteriów pozwalających na eliminację lub istotne zmniejszenie wpływu potencjalnych czynników zakłócających wyniki badania klinicznego (tj. wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego) na obserwowany związek przyczynowo-skutkowy [105].

Ocenę wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzono w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTM [101]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę siły dowodów klinicznych, w oparciu o wyniki badań włączonych do niniejszej analizy, przeprowadzono również za pomocą skali GRADE (por. Aneks do niniejszego opracowania) [106], [107], [108].

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),

- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

## 2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (A.M., S.Ł.) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

Dane jakościowe:

- kryteria włączenia/ wykluczenia pacjentów z badania,
- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
- charakterystykę interwencji,
- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
- okres obserwacji,
- podejście do testowanej hipotezy zerowej (badanie przewagi (ang. *superiority*) czy badanie niegorszy (ang. *non-inferiority*)).

Dane ilościowe:

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
- dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD) lub błędu standardowego (SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

## 2.9. SYNTEZA DANYCH

### 2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, których poddanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [109].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto. Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie wartości średniej i błędu standardowego/ odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej różnicy (ang. *Mean Difference*, MD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p.

We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności (95% CI). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto  $p < 0,05$  (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami  $< 0,05$ ).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/Peto OR oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR/Peto OR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o

istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości  $p$  dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ).

### 2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM META-ANALIZA)

Agregację wyników przeprowadzono dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych,
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do meta-analizy. W dalszej kolejności przeprowadzono analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość  $p$  przy teście *Cochran Q* była większa lub równa 0,1 ( $p \geq 0,1$ ). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość  $p < 0,1$ ), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effects*. W innych przypadkach przeprowadzono kumulację wyników metodą *fixed effects*.

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

### 3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie pacjentów z mukowiscydozą), pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej w zakresie postępowania terapeutycznego, opisu aspektów kosztowo-refundacyjnych dotyczących interwencji wnioskowanej znajdują się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa w



Krakowie [104].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

**(P) Populację pacjentów (ang. *population*)** w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią chorzy z mukowiscydozą i potwierdzoną mutacją G551D lub jedną z 8 innych mutacji typu bramkującego: G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*.

**(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*)** stanowi podanie iwakaftoru (produkt leczniczy Kalydeco®, tabletki powlekane).

**(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną** stanowi podanie placebo oraz najlepsza opieka podtrzymująca (ang. *best supportive care*; BSC). Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa w Krakowie [104].

**(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*)** – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- skuteczność kliniczna:
  - zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej - FEV<sub>1</sub>,
  - zmiana bezwzględnej masy ciała/ zmiana wskaźnika masy ciała (BMI),
  - zmiana stężenia chlorków w pocie,
  - zmiana stopnia nasilenia objawów ze strony układu oddechowego oceniana na podstawie kwestionariusza CFQ-R (ang. *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*),
  - ryzyko zaostrzenia objawów płucnych,
  - ryzyko antybiotykoterapii/ hospitalizacji z powodu zaostrzenia choroby oskrzelowo-płucnej,
- profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
  - jakichkolwiek działań niepożądanych,
  - ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych,
  - wycofania z badania z powodu działań niepożądanych,
  - zgonu z powodu działań niepożądanych.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej interwencji wnioskowanej.

## 4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

### 4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (A.M, S.Ł.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej (P.K.).

### 4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych odnaleziono: 1 badanie RCT II fazy typu *dose-ranging* o akronimie Study 101 [1]-[2], 2 badania RCT III fazy o akronimach STRIVE [3]-[6] oraz ENVISION [7]-[8], przeprowadzone w grupach równoległych oraz 1 badanie RCT II fazy przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym [9]-[10], w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa iwakaftoru w bezpośrednim porównaniu do placebo. W powyższych badaniach klinicznych uczestniczyli pacjenci z mukowiscydozą wynikającą z mutacji G551D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*. Dodatkowo, zidentyfikowano badanie RCT III fazy o akronimie KONNECTION [11]-[15], do którego włączono chorych z mutacjami „bramkującymi” innymi niż mutacja G551D tj. mutacjami typu: G178R, G551S, S549N, S549R, G970R, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*. Odnaleziono również kontrolowane badanie kliniczne II fazy [16]-[17], w którym oceniano wpływ iwakaftoru (w porównaniu do placebo) na zaburzony proces wentylacji płuc u chorych z mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*.

Zidentyfikowano ponadto: 1 prospektywne, otwarte badanie kliniczne bez grupy kontrolnej o akronimie PERSIST [18]-[23], stanowiące kontynuację badań RCT o akronimach STRIVE [3]-[6] oraz ENVISION [7]-[8] (ang. *open-label extension*), 2 prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej [24]-[25], [26]-[27] (dane z realnej praktyki klinicznej), 2 prospektywne badania kliniczne bez zamaskowania i grupy kontrolnej [28], [29], 2 badania retrospektywne oparte na wynikach zastosowania iwakaftoru w ramach tzw. programów rozszerzonego dostępu [30], [31], 1 badanie retrospektywne oparte na wynikach zastosowania iwakaftoru w rzeczywistej praktyce klinicznej [32], a także 6 opisów przypadków [33], [34], [35], [36], [37], [38] (zastosowanie iwakaftoru u ciężko

chorych pacjentów [za wyjątkiem ref. [37], częściowo także w ramach ww. programów). We wszystkich ww. badaniach analizowano pacjentów z mutacją bramkującą typu G551D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*, z wyjątkiem opisu przypadku [38] dotyczącego pacjenta z mutacją typu S549N.

Wyniki raportowane w otwartym badaniu o akronimie PERSIST [18]-[23], które zostały pierwotnie zidentyfikowane (01.09.2014 r.) tylko w postaci abstraktów (i/lub w rejestrze badań klinicznych) zostały opisane na podstawie dokumentów (raportów/ opracowań wtórnych) dostarczonych przez Zamawiającego tj. [57], [58], a następnie uzupełnione o dane przedstawione w wydanej w październiku 2014 r. publikacji pełnotekstowej [19] (por. rozdz. 15.6. w Aneksie).

W ramach niniejszej analizy uwzględnione zostały również: publikacje włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania iwakaftoru (EMA [ChPL [51], EPAR [52], PSUR [53]], FDA [54]), a także drugorzędowa/ wtórna analiza wyników 2 pierwotnych badań RCT [55]-[56] (dostępna tylko w postaci abstraktów), 2 opracowania (badania) wtórne będące raportami HTA z przeglądem systematycznym bez meta-analizy [59], [60], 1 raport opracowany przez FDA będący zbiorem dokumentów rejestracyjnych produktu leczniczego Kalydeco® [61] oraz wspomniane wcześniej raporty z badań klinicznych (ang. *dossier*) dostarczone przez Zamawiającego [57], [58]. Dodatkowo, na stronie rejestru badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) zidentyfikowano 12 badań nieopublikowanych (będących w toku, z trwającą rekrutacją pacjentów; zakończonych, ale wyniki których nie zostały jeszcze opublikowane) [39], [40], [41], [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48], [49], [50] dotyczących oceny efektów klinicznych iwakaftoru w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów z mutacją typu G551D, jak i innymi mutacjami w obrębie genu *CFTR*.

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo], dotyczących stosowania iwakaftoru (produkt leczniczy Kalydeco®) w leczeniu mukowiscydozy.

Populacja	Rodzaj badania/ publikacji	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
<b>Pacjenci z mukowiscydozą oraz:</b>	<b>Randomizowane badania kliniczne</b>			
<b>z mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu CFTR</b>	badanie RCT II fazy typu <i>dose-ranging</i> , o akronimie Study 101; pacjenci w wieku ≥18 lat	iwakaftor vs placebo	bezpośrednie	[1]-[2]
	badanie RCT III fazy, w grupach równoległych, o akronimie STRIVE; pacjenci w wieku ≥12 lat	iwakaftor vs placebo	bezpośrednie	[3]-[6]
	badanie RCT III fazy, w grupach równoległych, o akronimie ENVISION; pacjenci w wieku 6-11 lat	iwakaftor vs placebo	bezpośrednie	[7]-[8]
	badanie RCT II fazy, w schemacie skrzyżowanym (ang. <i>cross-over</i> ); pacjenci w wieku ≥6 lat	iwakaftor vs placebo	bezpośrednie	[9]-[10]
	badanie CT II fazy, w grupach równoległych	iwakaftor vs placebo	bezpośrednie	[16]-[17]
<b>z mutacjami: G178R, G551S, S549N, S549R, G970R, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D na co najmniej jednym allelu genu CFTR</b>	badanie RCT III fazy, w schemacie skrzyżowanym (ang. <i>cross-over</i> ) o akronimie KONNECTION; pacjenci w wieku ≥6 lat	iwakaftor vs placebo	bezpośrednie	[11]-[15]
<b>Populacja</b>	<b>Rodzaj badania/ publikacji</b>		<b>Referencja</b>	
<b>Pacjenci z mukowiscydozą oraz:</b>	<b>Badania o niższej wiarygodności</b>			
<b>z mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu CFTR</b>	prospektywne badanie bez grupy kontrolnej oraz zamaskowania (ang. <i>open-label extension</i> ) o akronimie PERSIST (Study 105); pacjenci w wieku ≥6 lat, którzy ukończyli badania STRIVE oraz ENVISION	iwakaftor		[18]-[23]
	prospektywne badania obserwacyjne oraz badania bez grupy kontrolnej oraz zamaskowania	iwakaftor		[24]-[25], [26]-[27], [28], [29]
	badania retrospektywne oparte na danych z programów rozszerzonego dostępu tzw. " <i>compassionate use programme</i> "	iwakaftor		[30], [31]
	retrospektywne badanie obserwacyjne oparte na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej	iwakaftor		[32]
	opis przypadku/ przypadków (ang. <i>case-report</i> )	iwakaftor		[33], [34], [35], [36], [37]
<b>z mutacją S549N na jednym allelu genu CFTR</b>	opis przypadku (ang. <i>case-report</i> )	iwakaftor		[38]
<b>Pacjenci z mukowiscydozą oraz:</b>	<b>Badania nieopublikowane</b>			
<b>mutacją G551D lub mutacjami brakującymi typu non-G551D w obrębie genu CFTR</b>	badania RCT oraz non-RCT uwzględnione w rejestrze badań klinicznych; www.clinical.trial.gov	iwakaftor		[39], [40], [41], [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48], [49], [50]
	<b>Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa</b>			
	<i>European Medicines Agency, Food and Drug Administration</i>	iwakaftor		ChPL [51], EPAR [52], PSUR [53], ulotka FDA [54]
	<b>Opracowania (badania) wtórne</b>			
	Drugorzędowa analiza wyników 2 pierwotnych badań RCT	iwakaftor		[55]-[56]
	Raporty z badań klinicznych dostarczone przez Zamawiającego		[57], [58]	
	Zidentyfikowane raporty HTA – przeglądy systematyczne bez meta-analizy		[59], [60]	
Raport – zbiór dokumentów rejestracyjnych opracowany przez FDA	[61]			

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; EMA – ang. *European Medicines Agency*; FDA – ang. *Food and Drug Administration*; PSUR – ang. *Periodic Safety Update Reports*.

## 5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ IWAKAFTORU (PRODUKT LECZNICZY KALYDECO®) W LECZENIU MUKOWISCYDOZY U CHORYCH Z MUTACJĄ G551D

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne przeprowadzone z kontrolą placebo oraz podwójnym zamaskowaniem: 1 badanie II fazy typu *dose-ranging* (Study 101) [1]-[2], 2 badania III fazy przeprowadzone w grupach równoległych (o akronimach STRIVE [3]-[6], ENVISION [7]-[8]), a także 1 badanie kliniczne II fazy przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym (ang. *cross-over*) [9]-[10], w których oceniano efekty kliniczne stosowania iwakaftoru (produkt leczniczy Kalydeco®) w bezpośrednim porównaniu do placebo u pacjentów z mukowiscydozą oraz potwierdzoną mutacją typu G551D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*. Iwakaftor lub placebo podawane były jako leczenie „dodatkowe” do standardowych leków stosowanych wcześniej w objawowym leczeniu mukowiscydozy (takich, jak np. dornaza alfa, salbutamol, tobramycyna lub/i salmeterol z flutikazonem). Odnaleziono ponadto 1 kontrolowane badanie kliniczne II fazy (z pojedynczym zamaskowaniem w 1. części badania) [16]-[17], w którym oceniano wpływ iwakaftoru w bezpośrednim porównaniu do placebo u chorych z mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*.

Celem wieloośrodkowego badania RCT II fazy o akronimie Study 101 [1]-[2] była ocena właściwości farmakodynamicznych oraz profilu bezpieczeństwa iwakaftoru u klinicznie stabilnych pacjentów dorosłych ( $\geq 18$  lat) z mutacją *G551D* na co najmniej jednym allelu genu *CFTR* oraz natężoną objętością wydechową pierwszosekundową - FEV<sub>1</sub> równą lub większą od 40% wartości należnej. Badanie Study 101 podzielone było na 2 fazy; w trakcie pierwszej części badania pacjenci zostali losowo przydzieleni do 4 grup otrzymujących: iwakaftor w dawce 25 mg, 75 mg, 150 mg lub placebo, podawane co 12 godzin przez dwa 14-dniowe okresy leczenia według zmodyfikowanego schematu skrzyżowanego (ang. *cross-over*). W drugiej fazie badania, nowi pacjenci zostali losowo przydzieleni do 3 grup otrzymujących: iwakaftor w dawce 150 mg lub 250 mg lub placebo, co 12 godzin przez 28 kolejnych dni. Analizę wyników przeprowadzono w populacji wszystkich zrandomizowanych do badania pacjentów (faza 1. - 21 osób, faza 2. - 20 osób), którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku (faza 1. - 20 osób, faza 2. - 19 osób) [1].

W ramach dwóch międzynarodowych badań RCT III fazy o akronimach STRIVE [3]-[6] oraz ENVISION [7]-[8] analizowano skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania iwakaftoru podawanego w dawce 150 mg co 12 godzin względem placebo (w grupach równoległych). Do badań włączono klinicznie stabilnych pacjentów z mutacją G551D genu *CFTR* na co najmniej jednym allelu, u których wartość FEV<sub>1</sub> wynosiła od 40% do 90% wartości należnej w przypadku chorych w wieku  $\geq 12$  lat biorących udział w badaniu STRIVE lub od 40% do 105% w przypadku populacji pediatrycznej obejmującej pacjentów w wieku od 6 do 11 lat, którzy brali udział w badaniu ENVISION. Okres leczenia/ obserwacji w obu badaniach wynosił do 48 tygodni. Analizę wyników przeprowadzono w

populacji wszystkich zrandomizowanych do badania pacjentów (w badaniu STRIVE - 167 osób, w badaniu ENVISION - 52 osoby), którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku (w badaniu STRIVE - 161 osób, w badaniu ENVISION - 52 osoby) [3], [7]. Dodatkowo, pacjenci, którzy zakończyli 48-tygodniowy okres leczenia w ww. badaniach mogli zostać włączeni do badania typu *open-label extension* o akronimie PERSIST [18]-[23] (por. badania o niższej wiarygodności), w którym iwakaftor w dawce 150 mg co 12 godzin podawano przez okres 96 tygodni.

Do wieloośrodkowego badania RCT II fazy [9]-[10] przeprowadzonego w schemacie skrzyżowanym (ang. *2x2 cross-over*) włączono pacjentów w wieku  $\geq 6$  lat z mutacją *G551D* genu *CFTR* na co najmniej jednym allelu oraz wartościami  $FEV_1$  w zakresie normy ( $>90\%$  wartości należnej). Pacjenci zostali losowo przydzieleni do 2 grup otrzymujących: placebo przez 4 tygodnie, a następnie iwakaftor w dawce 150 mg co 12 godzin przez kolejne 4 tygodnie po upływie 28-dniowego okresu „wymywania” (ang. *wash-out period*) lub iwakaftor w dawce 150 mg co 12 godzin, a następnie placebo w analogicznym okresie czasu jak w przypadku schematu w grupie pierwszej. Analizę wyników przeprowadzono w populacji wszystkich zrandomizowanych do badania pacjentów (21 osób), którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku (20 osób) [9].

W jednoośrodkowym, kontrolowanym badaniu klinicznym II fazy [16]-[17] uwzględniono pacjentów z mutacją *G551D* na co najmniej jednym allelu genu *CFTR* oraz  $FEV_1 \geq 40\%$  wartości należnej. Badanie podzielone było na 2 fazy; część A przeprowadzona z pojedynczym zamaskowaniem i grupą kontrolną otrzymującą placebo trwała 4 tygodnie, natomiast część B badania przeprowadzona bez zamaskowania (faza otwarta; ang. *open-label*) trwała 48 tygodni. Okres „wymywania” pomiędzy fazami wynosił  $\geq 4$  tygodnie. Ośmiu pacjentów włączonych do pierwszej fazy badania otrzymywało iwakaftor w dawce 150 mg co 12 godzin lub placebo przez okres 4 tygodni.

**Tabela 2. Zestawienie randomizowanych badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej, do których włączono pacjentów z potwierdzoną mutacją G551D na co najmniej 1 allelu genu *CFTR*.**

Badanie kliniczne	Metody badania	Genotyp	Wiek	Wartość FEV <sub>1</sub>	Schemat leczenia
Study 101; Accurso i wsp., 2010 [1]-[2]	badanie II fazy, randomizowane, z kontrolą placebo oraz podwójnym zamaskowaniem, w schemacie skrzyżowanym, a następnie równoległym	Mutacja G551D na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i>	≥18 lat	40 - 90% wartości należnej	część 1: 1. iwakaftor w dawce 25/ 75 mg lub 75/ 150 mg co 12 godzin, przez 14 dni, N=16 (schemat skrzyżowany), 2. placebo co 12 godzin, przez 14 dni; N=4. część 2: 1. iwakaftor w dawce 150 lub 250 mg co 12 godzin, przez 28 dni; N=15, 2. placebo co 12 godzin, przez 28 dni; N=4.
STRIVE; Ramsey i wsp., 2011 [3]-[6]	badanie III fazy, randomizowane, z kontrolą placebo oraz podwójnym zamaskowaniem, w grupach równoległych		≥12 lat	40 - 90% wartości należnej	1. iwakaftor w dawce 150 mg co 12 godzin, przez 48 tygodni; N=83, 2. placebo co 12 godzin, przez 48 tygodni; N=78.
ENVISION; Davies i wsp., 2013 [7]-[8]	badanie III fazy, randomizowane, z kontrolą placebo oraz podwójnym zamaskowaniem, w grupach równoległych		6-11 lat	40 - 105% wartości należnej	1. iwakaftor w dawce 150 mg co 12 godzin, przez 48 tygodni; N=26, 2. placebo co 12 godzin, przez 48 tygodni; N=26.
Davies i wsp., 2013 [9]-[10]	badanie II fazy, randomizowane, z kontrolą placebo oraz podwójnym zamaskowaniem, w schemacie skrzyżowanym		≥6 lat	>90% wartości należnej	1. iwakaftor w dawce 150 mg co 12 godzin, przez 28 dni, następnie placebo co 12 godzin przez kolejne 28 dni; N=10 2. placebo co 12 godzin, przez 28 dni, a następnie iwakaftor w dawce 150 mg co 12 godzin, przez kolejne 28 dni; N=10

W badaniu STRIVE [3]-[6] oraz badaniu ENVISION [7]-[8] pierwszorzędowym punktem końcowym poddanym ocenie była średnia bezwzględna zmiana wartości FEV<sub>1</sub> wyrażonej jako procent wartości należnej, od początku badania do 24. tygodnia leczenia. Do drugorzędowych punktów końcowych należały: zmiana FEV<sub>1</sub> w 48. tygodniu terapii względem wartości wyjściowej, wystąpienie zaostrzenia objawów płucnych, bezwzględna zmiana punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (ang. *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*), bezwzględna zmiana masy ciała/ indeksu BMI oraz wskaźnika z-score, a także zmiana stężenia chlorków w pocie w stosunku do wartości wyjściowych. Trzeciorzędowe punkty końcowe obejmowały ocenę: czasu trwania zaostrzeń objawów płucnych, czas trwania hospitalizacji lub/i antybiotykoterapii w wyniku zaostrzeń objawów płucnych. W badaniach tych analizowano także profil bezpieczeństwa iwakaftoru [3], [7].

Zaostrzenie objawów ze strony układu oddechowego (ang. *pulmonary exacerbation*) definiowane było jako: zmiana antybiotykoterapii (dożylna, wziewna, doustna) z powodu wystąpienia jakichkolwiek czterech z poniższych objawów: zmiany w plwocinie, wystąpienie lub nasilenie krwiopłucia, nasilenie kaszlu, nasilenie duszności, apatia, zmęczenie, letarg, wzrost temperatury ciała powyżej 38°C, jadłowstręt lub utrata masy ciała, ból lub tkliwość zatok, zmiany wydzieliny z zatok, zmiany w badaniu fizykalnym klatki piersiowej, zmniejszenie funkcji płuc o 10% w testach spirometrycznych, zmiany w badaniu radiologicznym wskazujące na rozwój infekcji w drogach oddechowych [3], [7].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Analiza zależności pomiędzy oceną jakości życia pacjentów, a zmianami funkcji płuc w trakcie leczenia iwakaftorem w ramach badania STRIVE przedstawiona została w publikacjach [4], [5].

Z zakresu oceny skuteczności klinicznej leczenia iwakaftorem w badaniu II fazy o akronimie Study 101 [1]-[2] oceniano zmianę wartości FEV<sub>1</sub> oraz wpływ zastosowanego leczenia na jakość życia pacjentów (kwestionariusz CFQ-R), natomiast w pierwszej części badania analizowano biomarkery funkcji kanału jonowego (chlorkowego) tworzonego przez białko CFTR tj. przez nabłonkową różnicę potencjału w obrębie błony śluzowej nosa oraz zmiany stężenia jonów chlorkowych.

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu klinicznym II fazy [9]-[10] był tzw. parametr LCI (ang. *lung clearance index*), stanowiący iloraz całkowitej objętości gazu, jaka musi być usunięta, aby pozbyć się z płuc gazu znacznikowego. Do drugorzędowych punktów końcowych należały: zmiana wartości FEV<sub>1</sub>, zmiana stężenia chlorków w pocie oraz zmiana jakości życia pacjentów (kwestionariusz CFQ-R) w 15. oraz 29. dniu leczenia [9].

W kontrolowanym badaniu II fazy [16]-[17] oceniano wpływ krótkotrwałej terapii iwakaftorem na zmiany tzw. całkowitego defektu wentylacji płuc (ang. *total ventilation defect*; TVD, definiowanego jako proporcja objętości defektu wentylacji płuc do całkowitej objętości płuc), a także na całkowitą objętość defektu wentylacji (ang. *total defect volume*; TDV) przez okres 4 tygodni leczenia. W fazie otwartej badania trwającej 48 tygodni analizowano wpływ długoterminowego stosowania iwakaftoru na ww. parametry. Defekty wentylacji określają obszary płuc, do których nie dociera wdychane powietrze ze względu na zmiany obstrukcyjne w obrębie dróg oddechowych i korelują one ze stopniem ciężkości choroby określonej za pomocą parametru FEV<sub>1</sub>. Badania wentylacji płuc przeprowadzono za pomocą magnetycznego rezonansu z wykorzystaniem hyperpolaryzacji gazowej (ang. *hyperpolarized helium-3 magnetic resonance imaging*; <sup>3</sup>He-MRI).



Mając na uwadze fakt, że wartość dowodowa abstraktów konferencyjnych oraz danych z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, w niniejszym opracowaniu oparto się przede wszystkim na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowych opisujących pierwotne wyniki zidentyfikowanych badań klinicznych. W przypadku braku pełnych/ dokładnych danych z zakresu oceny skuteczności klinicznej iwakaftoru w publikacjach dotyczących ww. badań pierwotnych, niektóre wyniki z badań o akronimach STRIVE [3]-[6] oraz ENVISION [7]-[8] przedstawiono w oparciu o dane zawarte w dokumencie (opracowaniu wtórnym) dostarczonym przez Zamawiającego [57].

Zastosowane dawki iwakaftoru w badaniach RCT III fazy [3]-[6], [7]-[8], badaniach II fazy [9]-[10], [16]-[17] oraz częściowo w badaniu typu *dose-ranging* [1]-[2] były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kalydeco® [51]. Okres leczenia/ obserwacji wynosił 2-4 tygodnie w badaniach klinicznych II fazy oraz 24-48 tygodni w badaniach klinicznych III fazy. Okres obserwacji w otwartym badaniu o akronimie PERSIST [18]-[23] wynosił 96 tygodni.

Ze względu na różnice dotyczące populacji włączonej do badań RCT o akronimach Study 101 [1]-[2], STRIVE [3]-[6], ENVISION [7]-[8] oraz badania Davies i wsp., 2013 [9]-[10], w zakresie wieku pacjentów, wyjściowego stopnia nasilenia objawów w przebiegu mukowiscydozy, a także z powodu różnych okresów leczenia/ obserwacji i odmiennych schematów przeprowadzenia badań wykonanie meta-analizy wyników raportowanych w ramach ww. badań było przeciwwskazane. Agregacja danych z badań RCT III fazy o akronimach STRIVE [3]-[6] oraz ENVISION [7]-[8], które zostały przeprowadzone w analogicznym układzie również była niewskazana ze względu na różny wiek uwzględnionych pacjentów, a co się z tym wiąże – różny stopień nasilenia objawów, a przede wszystkim różny stopień upośledzenia funkcji płuc, który jak wiadomo jest mniejszy w przypadku pacjentów pediatrycznych.

### **5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ IWAKAFTORU (PRODUKT LECZNICZY KALYDECO®) W LECZENIU MUKOWISCYDOZY U CHORYCH Z MUTACJĄ G551D**

Analizę skuteczności klinicznej iwakaftoru stosowanego w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów z mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR* oparto na wynikach 2 randomizowanych badań klinicznych III fazy [3]-[6], [7]-[8] oraz uzupełniono o wyniki 2 randomizowanych badań klinicznych II fazy [1]-[2], [9]-[10], a także wyniki kontrolowanego badania II fazy [16]-[17].

## Badanie RCT II fazy o akronimie Study 101 [1]-[2]

Randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne o akronimie Study 101 było pierwszym badaniem oceniającym efekty stosowania iwakaftoru w leczeniu mukowiscydozy, w którym wykazano istotną poprawę w funkcjonowaniu kanałów jonowych (chlorkowych) w nabłonku przewodów nosowych oraz gruczołach potowych i normalizację stężenia jonów chlorkowych w pocie u pacjentów z mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*.

W poniżej tabeli przedstawiono wyniki raportowane w drugiej fazie badania przeprowadzonej w grupach równoległych, w populacji pacjentów w wieku  $\geq 18$  roku życia, którzy otrzymywali: iwakaftor w dawce 150 mg lub dawce 250 mg lub placebo co 12 godzin przez kolejnych 28 dni.

Tabela 3. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) iwakaftoru względem placebo; dane z referencji [1].

Punkt końcowy [zmiany względem wartości wyjściowych]	Grupa badana (150 mg, N=8/250 mg, N=7)	Wartość p dla różnicy względem wartości wyjściowych**	Grupa kontrolna N=4	Wartość p dla różnicy względem wartości wyjściowych**	Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami**
Bezwzględna zmiana wartości FEV <sub>1</sub> ; mediana (zakres) [litry]	0,25 (0,05; 0,75)	<b>0,008</b>	0,20 (0,12; 0,33)	0,38	1,0
	0,17 (0; 0,37)	<b>0,03</b>			0,65
Względna zmiana wartości FEV <sub>1</sub> ; mediana (zakres) [%]	8,7 (2,3; 31,3)	<b>0,008</b>	7,3 (5,2; 8,2)	0,13	0,56
	4,4 (0; 18,3)	<b>0,03</b>			0,78
Zmiana różnicy potencjałów w błonie śluzowej nosa; mediana (zakres) [mV]	-3,5 (-8,3; 0,5)	<b>0,02</b>	-0,4 (-2,3; 4,0)	0,88	0,13
	-5,5 (-28,5; 2,0)	<b>0,05</b>			0,16
Zmiana stężenia chlorków w pocie; mediana (zakres) [mmol/l]	-59,5 (-66,0; -19,0)	<b>0,008</b>	5,0 (-2,0; 11,0)	0,38	<b>0,02</b>
	-38,0 (-47,0; -10,5)	<b>0,02</b>			<b>0,03</b>
Zmiana punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R <sup>^</sup> ; mediana (zakres)	+8,3 (0; 16,7)	0,06	+2,8 (-5,6; 11,1)	0,75	0,45
	+11,1 (-5,6; 33,3)	0,08			0,47

Grupa badana: iwakaftor w dawce 150 mg lub 250 mg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 28 dni. \*\*Dane przedstawione w publikacji [1]. <sup>^</sup>punkty w skali 100-stopniowej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **stosowanie iwakaftoru w dawce 150 mg, jak i dawce 250 mg, w porównaniu do podawania placebo wiąże się z:**

- **istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) zmianą w zakresie:** redukcji stężenia jonów chlorkowych w pocie,
- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) zmian w zakresie:** bezwzględnej (litry) lub względnej (%) wartości pierwszosekundowej, natężonej objętości wydechowej (FEV<sub>1</sub>); przeznabłonkowej różnicy potencjałów w błonie śluzowej nosa, a także zmian punktowej oceny nasilenia objawów ze strony układu oddechowego w oparciu o kwestionariusz CFQ-R, w okresie obserwacji wynoszącym 28 dni.

Należy podkreślić, że u pacjentów otrzymujących iwakaftor w dawce 150 mg co 12 godzin, raportowano istotne statystycznie różnice w zakresie zmian wszystkich analizowanych parametrów (z wyjątkiem oceny nasilenia objawów w skali CFQ-R) w odniesieniu do stanu początkowego, mimo że różnica zmian pomiędzy grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej, prawdopodobnie ze względu na zbyt małą liczbę pacjentów w porównywanych grupach.

W zakresie odpowiedzi na leczenie analizowanej po 14 dniach od rozpoczęcia każdej z faz badania, prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako redukcja stężenia chlorków w pocie o co najmniej 30 mmol/l względem wartości wyjściowych, było istotnie statystycznie większe w grupie pacjentów otrzymujących iwakaftor w dawce 150 mg/ 2x dobę względem grupy kontrolnej otrzymującej placebo (85,7% vs 0,0% [1]; Peto OR=27,02; 95% CI: 5,74; 127,16;  $p < 0,05$ ). Parametr NNT wyniósł 2 (95% CI: 2; 2), co oznacza, że podawanie iwakaftoru w dawce 150 mg/ 2x dobę zamiast placebo dwóm pacjentom wiąże się z wystąpieniem odpowiedzi na leczenie (redukcją stężenia chlorków w pocie o  $\geq 30$  mmol/l względem wartości wyjściowych) dodatkowo u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 14 dni.

Odsetek pacjentów, u których raportowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie z zakresu poprawy funkcji płuc, definiowanej jako wzrost wartości  $FEV_1$  o co najmniej 5% względem wartości wyjściowych, wynosił 62,5% oraz 25,0%, odpowiednio w grupie badanej (150 mg iwakaftoru) oraz kontrolnej [1], a różnica pomiędzy grupami znalazła się na granicy istotności statystycznej (RB=2,5; 95% CI: 1,00; 7,38;  $p = 0,05$ ). Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako wzrost  $FEV_1$  o co najmniej 10% względem wartości wyjściowych, było porównywalne pomiędzy analizowanymi grupami (43,8% vs 16,7% [1]; RB=2,625; 95% CI: 0,79; 10,11;  $p > 0,05$ ). Z kolei, u 62,5% chorych z grupy badanej otrzymującej iwakaftor w dawce 150 mg/2x dobę oraz 50,0% pacjentów z grupy kontrolnej po 28 dniach leczenia w ramach 2. fazy badania obserwowano osiągnięcie minimalnej, istotnej klinicznie różnicy względem wartości początkowej w zakresie co najmniej 4-punktowej poprawy oceny objawów płucnych według kwestionariusza CFQ-R [1]; raportowana różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie (RB=1,25; 95% CI: 0,47; 4,48;  $p > 0,05$ ).

W niniejszej analizie nie przedstawiono szczegółowo danych z pierwszej fazy badania przeprowadzonej w schemacie skrzyżowanym, ponieważ dotyczyły one farmakodynamicznych i farmakokinetycznych efektów iwakaftoru, m.in. w zakresie wpływu na transport jonów przez błonę komórkową. Dodatkowo, okres leczenia wynosił jedynie 14 dni (rozdzielony okresem wymywania), a liczba analizowanych chorych wynosiła 4 oraz 2, odpowiednio: w przypadku stosowania iwakaftoru w dawce 150 mg/2x dobę oraz w grupie kontrolnej otrzymującej placebo.

### Badanie RCT III fazy o akronimie STRIVE [3]-[6]

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki raportowane w badaniu RCT przeprowadzonym w grupach równoległych, w populacji pacjentów w wieku  $\geq 12$  roku życia, którzy otrzymywali: iwakaftor w dawce 150 mg lub placebo co 12 godzin przez kolejnych 48 tygodni.

	+	+	+	-
<b>Wzrost</b>				
Przed badaniem				
24 tygodnie				
48 tygodnie				
<b>Objętość wydechowa</b>				
Przed badaniem				
24 tygodnie				
48 tygodnie				
<b>Skala CFQ-R</b>				
Przed badaniem				
24 tygodnie				
48 tygodnie				
<b>Masa ciała</b>				
Przed badaniem				
24 tygodnie				
48 tygodnie				
<b>Stężenie jonów chlorkowych</b>				
Przed badaniem				
24 tygodnie				
48 tygodnie				
<b>Jakość życia EQ-5D</b>				
Przed badaniem				
24 tygodnie				
48 tygodnie				

Grupa badana: iwakaftor w dawce 150 mg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 24/ 48 tygodni. \*\*Dane przedstawione w publikacji [3], [57]. ^punkty w skali 100-stopniowej. bd - brak danych.

Przeprowadzone porównanie wykazało, że stosowanie iwakaftoru w porównaniu do podawania placebo wiąże się z:

- **istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) zmianą w zakresie:** zwiększenia pierwszosekundowej, natężonej objętości wydechowej (FEV<sub>1</sub>) wyrażonej w wartościach bezwzględnych (punkty procentowe, litry) lub względnych (%); zmniejszenia nasilenia objawów ze strony układu oddechowego ocenianych w skali punktowej za pomocą kwestionariusza CFQ-R; zwiększenia masy ciała; redukcji stężenia jonów chlorkowych w pocie, poprawy jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza EQ-5D, w okresie obserwacji wynoszącym zarówno 24 tygodnie, jak i 48 tygodni.

W okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni u 44 pacjentów otrzymujących placebo raportowano łącznie 99 przypadków zaostrzenia objawów płucnych, natomiast w grupie badanej u 28 pacjentów poddanych terapii iwakaftorem obserwowano 47 takich przypadków. Łącznie 31 incydentów zaostrzenia objawów płucnych u 23 pacjentów z grupy kontrolnej, a także 21 zdarzeń u 11 pacjentów z grupy badanej wymagało hospitalizacji [3].

[Redacted text]

[Redacted text]

Tabela 5. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) iwakaftoru względem placebo; wyniki dla 24- oraz 48-tygodniowego okresu leczenia (liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie); dane z referencji [3] (*Supplementary Appendix*).

Punkt końcowy [liczba (odsetek) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie]	Grupa badana N=83	Grupa kontrolna N=78	RR [95% CI]*	Wartość p**	NNT [95% CI]*
<b>Okres obserwacji: 24 tygodnie</b>					
Zaostrzenie objawów płucnych; n (%)	18 (21,7%*)	35 (44,9%*)	0,48 [0,30; 0,77]	<b>0,0003</b>	5 [3; 12]
<b>Okres obserwacji: 48 tygodni</b>					
Zaostrzenie objawów płucnych; n (%)	28 (33,7%*)	44 (56,4%*)	0,60 [0,41; 0,85]	<b>0,0003</b>	5 [3; 14]
Zaostrzenie objawów płucnych wymagające hospitalizacji; n (%)	11 (13,3%*)	23 (29,5%*)	0,45 [0,24; 0,84]	<b>&lt;0,05*</b>	7 [4; 28]

Grupa badana: iwakaftor w dawce 150 mg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 24/ 48 tygodni. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. \*\*Dane przedstawione w publikacji [3].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie iwakaftoru w porównaniu do podawania placebo wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym ryzykiem:** wystąpienia zaostrzenia objawów płucnych (parametr NNT wyniósł 5, co oznacza, że podawanie iwakaftoru zamiast placebo pięciu pacjentom wiąże się z uniknięciem zaostrzenia objawów płucnych dodatkowo u jednego chorego

w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym zarówno 24 tygodnie, jak i 48 tygodni), a także wystąpienia zaostrzenia objawów płucnych będącego wskazaniem do hospitalizacji pacjenta (parametr NNT wyniósł 7, co oznacza, że podawanie iwakaftoru zamiast placebo siedmiu pacjentom wiąże się z uniknięciem zaostrzenia objawów płucnych wymagającego hospitalizacji dodatkowo u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni).

Tabela 6. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) iwakaftoru względem placebo; wyniki dla 48-tygodniowego okresu leczenia (liczba zdarzeń); dane z referencji [3] (*Supplementary Appendix*).

Punkt końcowy [liczba zdarzeń]	Grupa badana N=83	Grupa kontrolna N=78	Wartość p**
Zaostrzenie objawów płucnych; n	47	99	<b>0,0003</b>
Zaostrzenie objawów płucnych wymagające hospitalizacji; n	21	31	0,1948
Zaostrzenie objawów płucnych wymagające dożylnej antybiotykoterapii; n	28	47	0,0776

Grupa badana: iwakaftor w dawce 150 mg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 48 tygodni. \*\*Dane przedstawione w publikacji [3].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **stosowanie iwakaftoru w porównaniu do podawania placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszą częstością:** występowania zaostrzenia objawów płucnych,
- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie częstości:** występowania zaostrzenia objawów płucnych będącego wskazaniem do hospitalizacji pacjenta, a także zaostrzenia objawów płucnych wymagającego dożylnej antybiotykoterapii, w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni.

Tabela 7. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) iwakaftoru względem placebo; wyniki dla 48-tygodniowego okresu leczenia; dane z referencji [3] (*Supplementary Appendix*).

Punkt końcowy	Grupa badana N=83	Grupa kontrolna N=78	Wartość p**
Średni czas trwania zaostrzenia objawów płucnych; dni (SD) ^	13,5 (27,3)	36,7 (49,5)	<b>0,0007</b>
Średni czas trwania hospitalizacji z powodu zaostrzenia objawów płucnych; dni (SD) ^	3,92 (13,62)	4,15 (8,71)	<b>0,0275</b>
Średni czas trwania dożylnej antybiotykoterapii z powodu zaostrzenia objawów płucnych; dni (SD) ^	6,68 (19,43)	11,03 (20,36)	<b>0,0183</b>

Grupa badana: iwakaftor w dawce 150 mg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 48 tygodni. \*\*Dane przedstawione w publikacji [3].

^normalizacja względem czasu trwania badania dni, w czasie których doszło do zdarzenia (336 dni).

Przeprowadzone porównanie wykazało, że **stosowanie iwakaftoru w porównaniu do podawania placebo wiąże się z:**

- **istotnym statystycznie ( $p < 0,05$ ) skróceniem czasu:** trwania zaostrzenia objawów płucnych; pobytu w szpitalu z powodu zaostrzenia objawów płucnych, a także czasu antybiotykoterapii podawanej dożylnie z powodu zaostrzenia objawów płucnych, w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni.

Celem analizy *post-hoc* wyników badania RCT o akronimie STRIVE [4], [5] było określenie zależności pomiędzy wskaźnikiem jakości życia chorych określanym według opisowego kwestionariusza EQ-5D, oceną jakości życia według wizualnej skali analogowej (ang. *visual analog scale*; VAS), a zmianami funkcji płuc mierzonymi za pomocą parametru FEV<sub>1</sub>. Efekt pułapowy wskaźnika EQ-5D określono na 1, a skali VAS na 100 punktów.

W okresie leczenia wynoszącym 48 tygodni, łącznie 121 pacjentów biorących udział w badaniu o akronimie STRIVE poddanych zostało 1 214 obserwacjom, w czasie których stwierdzono: brak dysfunkcji płuc w trakcie 157 obserwacji (FEV<sub>1</sub> ≥90% wartości należnej), łagodnie nasiloną dysfunkcję płuc (FEV<sub>1</sub> 70 -<90%) w czasie 419 obserwacji, umiarkowanie nasiloną dysfunkcję płuc (FEV<sub>1</sub> 40 -<70%) w czasie 572 obserwacji oraz ciężką dysfunkcję płuc (FEV<sub>1</sub> <40%) w trakcie 66 obserwacji. Wykazano, że średni wskaźnik jakości życia/ punkty w skali VAS ulegały redukcji wraz z pogarszaniem się funkcji płuc u pacjentów; brak dysfunkcji płuc: 0,967/ 90,0; łagodnie nasiloną dysfunkcją: 0,949/ 84,5; umiarkowana dysfunkcja płuc: 0,918/ 75,1; ciężka dysfunkcja płuc: 0,881/ 66,4. Wskaźnik jakości życia EQ-5D oraz ocena jakości życia według skali VAS osiągnęły wartości pułapowe w czasie, odpowiednio: 67,5% wszystkich obserwacji (brak dysfunkcji płuc – 80,9%, łagodnie nasiloną dysfunkcją – 73,3%, umiarkowanie nasiloną dysfunkcją – 62,1% oraz ciężko nasiloną dysfunkcją płuc – 45,5% obserwacji) oraz w trakcie 5,6% obserwacji (brak dysfunkcji płuc – 15,9%, łagodnie nasiloną dysfunkcją – 6,9%, umiarkowanie nasiloną dysfunkcją – 2,4% oraz ciężko nasiloną dysfunkcją płuc – 0,0% obserwacji) [4], [5].

Wykorzystując tylko system opisowy wskaźnika EQ-5D, pacjenci najczęściej raportowali brak jakichkolwiek problemów w trakcie codziennej aktywności (85,9% obserwacji), w ocenie nasilenia bólu/ dyskomfortu (79,8%), niepokoju/ depresji (83,6%), jak i w zakresie zdolności poruszania się (91,8%) i sprawności w dbaniu o siebie (98,9%) [5].

Podsumowując, u pacjentów w wieku ≥12 roku życia z mukowiscydozą związaną z mutacją G551D genu *CFTR*, wskaźnik oceny jakości życia ulega stałemu, stopniowemu zmniejszeniu wraz ze zmniejszaniem się wartości parametru FEV<sub>1</sub> tj. w wyniku pogorszenia się funkcji płuc u chorych. Efekty pułapowe w odniesieniu do opisowego wskaźnika EQ-5D oraz oceny w skali VAS były najslabiej zaznaczone w przypadku pacjentów z ciężko nasiloną chorobą według parametru %FEV<sub>1</sub>.

### **Badanie RCT III fazy o akronimie ENVISION [7]-[8]**

W poniżej tabeli przedstawiono wyniki raportowane w badaniu RCT przeprowadzonym w grupach równoległych, w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 11 lat, którzy otrzymywali: iwakaftor w dawce 150 mg lub placebo co 12 godzin przez kolejnych 48 tygodni.

Tabela 8. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) iwakaftoru względem placebo; dane z referencji [7] (Supplementary Appendix) oraz [57].

Punkt końcowy [zmiany względem wartości wyjściowych]	Grupa badana N=26	Grupa kontrolna N=26	Różnica zmian pomiędzy grupami (iwakaftor-placebo) [95% CI]**	Wartość p**
<b>Okres obserwacji: 24 tygodnie</b>				
Średnia bezwzględna zmiana wartości FEV <sub>1</sub> [punkty procentowe]	+12,6	+0,1	12,5 [6,6; 18,3]	<0,0001
Średnia bezwzględna zmiana wartości FEV <sub>1</sub> [litry]	+0,303	+0,067	0,236 [0,123; 0,349]	0,0001
Średnia względna zmiana wartości FEV <sub>1</sub> [%]	bd	bd	15,8	<0,0001
Średnia bezwzględna zmiana punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R <sup>^</sup> ; wersja dla dzieci	+6,3	+0,3	6,1 [-1,4; 13,5]	0,1092
Średnia bezwzględna zmiana punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R <sup>^</sup> ; wersja dla rodziców/opiekunów	+4,9	-1,1	5,9 [0,5; 11,4]	0,0330
Średnia bezwzględna zmiana masy ciała [kg]	+3,7	+1,8	+1,9 [0,9; 2,9]	0,0004
Średnia bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie [mmol/l]	-55,5	-1,2	-54,3 [-61,8; -46,8]	<0,0001
<b>Okres obserwacji: 48 tygodni</b>				
Średnia bezwzględna zmiana wartości FEV <sub>1</sub> [punkty procentowe]	+10,7	+0,7	10,0 [4,5; 15,5]	0,0006
Średnia bezwzględna zmiana wartości FEV <sub>1</sub> [litry]	+0,325	+0,125	0,2 [0,089; 0,311]	0,0007
Średnia względna zmiana wartości FEV <sub>1</sub> [%]	bd	bd	12,8	0,0005
Średnia bezwzględna zmiana punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R <sup>^</sup> ; wersja dla dzieci	+6,1	+1,0	5,1 [-1,6; 11,8]	0,1354
Średnia bezwzględna zmiana punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R <sup>^</sup> ; wersja dla rodziców/opiekunów	+3,7	-1,2	4,9 [-0,4; 10,2]	0,0713
Średnia bezwzględna zmiana masy ciała [kg]	+5,9	+3,1	+2,8 [1,3; 4,2]	0,0002
Średnia bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie [mmol/l]	-56,0	-2,6	-53,5 [-60,9; -46,0]	<0,0001

Grupa badana: iwakaftor w dawce 150 mg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 24/ 48 tygodni. \*\*Dane przedstawione w publikacji [7], [57]. <sup>^</sup>punkty w skali 100-stopniowej. bd - brak danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie iwakaftoru w porównaniu do podawania placebo wiąże się z:

- **istotną statystycznie (p<0,05) zmianą w zakresie:** zwiększenia pierwszosekundowej, natężonej objętości wydechowej (FEV<sub>1</sub>) wyrażonej w wartościach bezwzględnych (punkty procentowe, litry) lub względnych (%); zwiększenia masy ciała, a także redukcji stężenia jonów chlorkowych w pocie, w okresie obserwacji wynoszącym zarówno 24 tygodnie, jak i 48 tygodni,
- **istotną statystycznie (p<0,05) zmianą w zakresie:** zmniejszenia nasilenia objawów ze strony układu oddechowego ocenianych w skali punktowej przez rodziców lub opiekunów chorych dzieci za pomocą kwestionariusza CFQ-R, w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie,
- **brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) zmian w zakresie:** zmniejszenia nasilenia objawów ze strony układu oddechowego ocenianych zarówno przez chore dzieci, jak i ich



rodziców lub opiekunów za pomocą kwestionariusza CFQ-R, w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni.

W badaniu o akronimie ENVISION zastosowano kwestionariusz CFO-R w wersji dostosowanej dla dzieci. Pacjenci pediatryczni otrzymujący iwakaftor uzyskali 6,1 oraz 5,1 punktów więcej niż chorzy z grupy kontrolnej, odpowiednio w 24. oraz 48. tygodniu leczenia. Różnica zmian nasilenia objawów ze strony układu oddechowego ocenianych w skali punktowej nie osiągnęła istotności statystycznej, niemniej wynikało to prawdopodobnie ze zbyt małej liczby pacjentów w porównywanych grupach.

Wzrost masy ciała względem wartości wyjściowych raportowano zarówno u dzieci w grupie badanej, jak i kontrolnej, jakkolwiek obserwowana różnica pomiędzy grupami, zarówno po upływie 24, jak i 48 tygodni leczenia była istotna statystycznie na korzyść podawania iwakaftoru. W wyniku zastosowania iwakaftoru stężenie jonów chlorkowych w pocie uległo szybkiej redukcji i utrzymywało się na stałym poziomie do 48 tygodnia leczenia, co świadczyło o poprawie funkcjonowania białka CFTR tworzącego kanał jonowy.

W badaniu przeprowadzono ponadto subanalizę w zakresie zmian parametru FEV<sub>1</sub> w zależności od określonych czynników demograficznych. W okresie leczenia wynoszącym 24 tygodnie istotną statystycznie poprawę funkcji płuc, mierzoną wzrostem wartości FEV<sub>1</sub> względem stanu początkowego, raportowano w przypadku dzieci: z wyjściowym FEV<sub>1</sub> ≤90% wartości należnej, płci żeńskiej, leczonych w europejskich ośrodkach klinicznych. W zakresie zmian wartości FEV<sub>1</sub> nie wykazano różnic pomiędzy stosowaniem iwakaftoru, a przyjmowaniem placebo, u dzieci: z wyjściowym FEV<sub>1</sub> >90% wartości należnej, płci męskiej, leczonych w północnoamerykańskich i australijskich ośrodkach klinicznych [7].

W badaniu ENVISION, wystąpienie lub czas do wystąpienia zaostrzenia objawów płucnych nie był analizowanym punktem końcowym ze względu na spodziewaną niską liczbę tych zdarzeń w populacji pacjentów pediatrycznych. Objawy płucne w przebiegu mukowiscydozy u dzieci nie ulegają tak znacznej progresji jak w przypadku pacjentów dorosłych, stąd ryzyko wystąpienia zaostrzenia objawów choroby ze strony układu oddechowego jest redukowane, jakkolwiek występowanie zaostrzeń choroby było monitorowane w czasie całego okresu trwania badania.

### **Badanie RCT II fazy, Davies i wsp., 2013 [9]-[10]**

Parametrem ocenianym w niniejszym randomizowanym badaniu II fazy był parametr LCI (ang. *lung clearance index*) stanowiący iloraz całkowitej objętości gazu, jaka musi być usunięta, aby pozbyć się z płuc gazu znacznikowego. Podwyższona wartość LCI świadczy o nierównomiernej wentylacji płuc.

W przeciwieństwie do opisanych powyżej badań o akronimach Study 101 [1]-[2], STRIVE [3]-[6] oraz ENVISION [7]-[8], do niniejszego badania klinicznego włączono chorych z wynikami spirometrii w granicach normy tj. z FEV<sub>1</sub> >90% wartości należnej.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki raportowane w badaniu RCT przeprowadzonym w schemacie skrzyżowanym (ang. *cross-over*), w populacji pacjentów w wieku ≥6 roku życia, którzy otrzymywali: iwakaftor w dawce 150 mg lub placebo co 12 godzin przez kolejnych 28 dni (z 28-dniowym okresem wymywania).

Tabela 9. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) iwakaftoru względem placebo; dane z referencji [9].

Punkt końcowy [wartość w dniu badania]	Grupa badana N=18	Grupa kontrolna N=19	Różnica pomiędzy grupami (iwakaftor-placebo) [95% CI]**	Wartość p**
Średnia wartość parametru LCI	8,13 (N=17)	9,40 (N=18)	-2,07 [-2,98; -1,15]	<b>0,0004</b>
Średnia wartość FEV <sub>1</sub> [punkty procentowe]	104,97	94,85	7,01 [1,80; 12,21]	<b>0,0117</b>
Średnia punktowa ocena objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R <sup>^</sup>	83,33	79,97	3,99 [-5,32; 1,33]	0,3796
Średnie stężenie chlorków w pocie [mmol/l]	43,94 (N=17)	89,13	-45,85 [-53,54; -38,16]	<b>&lt;0,0001</b>

Grupa badana: iwakaftor w dawce 150 mg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 28 dni. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. \*\*Dane przedstawione w publikacji [9]. <sup>^</sup>punkty w skali 100-stopniowej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **stosowanie iwakaftoru w porównaniu do podawania placebo wiąże się z:**

- **istotną statystycznie (p<0,05) zmianą w zakresie:** zmniejszenia parametru LCI; zwiększenia pierwszosekundowej, natężonej objętości wydechowej (FEV<sub>1</sub>) wyrażonej w wartościach bezwzględnych (punkty procentowe), a także redukcji stężenia jonów chlorkowych w pocie, w okresie obserwacji wynoszącym 28 dni,
- **brakiem istotnych statystycznie (p<0,05) zmian w zakresie:** zmniejszenia nasilenia objawów ze strony układu oddechowego ocenianych w skali punktowej za pomocą kwestionariusza CFQ-R, w okresie obserwacji wynoszącym 28 dni.

W porównaniu do placebo, zastosowanie iwakaftoru wiązało się z istotną statystycznie poprawą funkcji płuc mierzoną za pomocą zmian parametru LCI, zarówno w 15., jak i 29. dniu terapii. Analiza drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu również wskazała na istotne statystycznie korzyści kliniczne w wyniku zastosowania iwakaftoru, takie jak: wzrost wartości FEV<sub>1</sub> oraz redukcja stężenia chlorków w pocie. W odniesieniu do zmian nasilenia objawów ze strony układu oddechowego ocenianych według kwestionariusza CFQ-R, w grupie pacjentów otrzymujących iwakaftor raportowano liczbowo większą poprawę w 29. dniu badania względem wartości wyjściowych, niż w przypadku podawania placebo, jakkolwiek różnica zmian pomiędzy grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.

## **Badanie kontrolowane II fazy, Altos i wsp., 2014 [16]-[17]**

Parametrem ocenianym w kontrolowanym badaniu II fazy był wpływ terapii iwakaftorem na zmiany defektu wentylacji płuc (ang. *total ventilation defect*; TVD), tj. obszaru (objętości) płuc do którego nie dociera wdychane powietrze w wyniku zmian obstrukcyjnych w obrębie dróg oddechowych występujących w przebiegu mukowiscydozy, w odniesieniu do całkowitej objętości płuc. Badania wentylacji płuc przeprowadzono metodą gazowego rezonansu magnetycznego (<sup>3</sup>He-MRI).

W czasie pierwszej, 4-tygodniowej fazy badania, przeprowadzonej z pojedynczym zamaskowaniem w grupie 8 pacjentów wykazano, że zastosowanie iwakaftoru wiązało się ze średnią zmianą/ redukcją parametru TVD wynoszącą 8,2 punkty procentowe ( $p=0,0547$ ) oraz średnią redukcją parametru TDV (ang. *total defect volume*) tj. redukcją całkowitej objętości defektu wentylacji płuc o 0,48 litra ( $p=0,0313$ ) względem placebo.

W czasie 48-tygodniowego leczenia iwakaftorem w ramach drugiej, otwartej części badania, pomiary <sup>3</sup>He-MRI przeprowadzone u 9 chorych wskazało na średnią redukcję parametru TVD wynoszącą 6,3 punkty procentowe ( $p=0,1953$ ) oraz średnią redukcję parametru TDV o 0,31 litra ( $p=0,2656$ ). Obserwowane wyniki były skorelowane z istotnym statystycznie wzrostem parametru %FEV<sub>1</sub> o 12,8 punktów procentowych w trakcie 4-tygodniowej, pojedynczo zamaskowanej części badania ( $p=0,0078$ ) oraz wzrostem parametru %FEV<sub>1</sub> o 5,2 punkty procentowe w czasie długoterminowej, otwartej części badania (0,1953).

## **5.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA IWAKAFTORU (PRODUKT LECZNICZY KALYDECO®) W LECZENIU MUKOWISCYDOZY U CHORYCH Z MUTACJĄ G551D**

### **Badanie RCT II fazy o akronimie Study 101 [1]-[2]**

Wszyscy pacjenci zakwalifikowani do badania ukończyli przewidziany okres leczenia, a częstość występowania określonych działań niepożądanych była zbliżona we wszystkich grupach oraz w obu fazach badania. Do działań niepożądanych najczęściej raportowanych należały; gorączka (4 chorych otrzymujących iwakaftor w dawce 75 mg), kaszel (3 chorych otrzymujących placebo w pierwszej fazie badania oraz 3 chorych otrzymujących iwakaftor w dawce 250 mg w drugiej fazie badania), nudności, bóle, wodnisty wyciek z nosa (odpowiednio u pojedynczych pacjentów otrzymujących iwakaftor w dawce 75 mg) [1].

**Tabela 10. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) iwakaftoru (wszystkie analizowane dawki) względem placebo; dane z referencji [1] (Supplementary Appendix).**

Punkt końcowy	Faza 1**				Faza 2**		
	Iwakaftor			Placebo (N=8) n (%)	Iwakaftor		Placebo (N=4) n (%)
	25 mg (N=8) n (%)	75 mg (N=16) n (%)	150 mg (N=8) n (%)		150 mg (N=8) n (%)	250 mg (N=7) n (%)	
Jakiegokolwiek działania niepożądane	4 (50%)	13 (81%)	7 (88%)	5 (63%)	6 (75%)	6 (86%)	4 (100%)
Działania niepożądane o łagodnym nasileniu	3 (38%)	8 (50%)	5 (63%)	4 (50%)	5 (63%)	5 (71%)	3 (75%)
Działania niepożądane o umiarkowanym nasileniu	1 (13%)	4 (25%)	0 (0,0%)	1 (13%)	1 (13%)	1 (14%)	1 (25%)
Działania niepożądane o dużym nasileniu	0 (0,0%)	1 (6%)	2 (25%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Grupa badana: iwakaftor. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 14/ 28 dni. \*\*Dane przedstawione w publikacji [1].

Analiza wyników raportowych w drugiej fazie badania przeprowadzonej w układzie równoległym wykazała, że **podanie iwakaftoru w dawce rejestracyjnej 150 mg 2x dobę w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:** jakiegokolwiek działań niepożądanych (RR=0,75; 95% CI: 0,44; 1,84), działań niepożądanych o łagodnym nasileniu (RR=0,83; 95% CI: 0,37; 2,28) oraz działań niepożądanych o umiarkowanym nasileniu (RR=0,50; 95% CI: 0,06; 4,29) w okresie obserwacji wynoszącym 28 dni.

W drugiej fazie badanie nie raportowano żadnych przypadków wystąpienia działań niepożądanych o dużym nasileniu.

W pierwszej fazie badania obserwowano łącznie 6 działań niepożądanych o dużym nasileniu, które obejmowały: rozsianą grudkowatą wysypkę skórą u pacjenta otrzymującego iwakaftor w dawce 150 mg, wzrost poziomu glukozy we krwi oraz obecność glukozy w moczu u jednego pacjenta otrzymującego iwakaftor w dawce 75 mg oraz następnie w dawce 150 mg [1].

Pacjent, u którego obserwowano wystąpienie rozsianej grudkowatej wysypki był jednocześnie hospitalizowany oraz poddany dożylniej antybiotykoterapii ze względu na zaostrzenie objawów płucnych. Z kolei pacjent, u którego stwierdzono wzrost stężenia glukozy we krwi oraz obecność glukozy w moczu miał zdiagnozowaną cukrzycę insulinozależną [1].

Wysypka skórna oraz zaostrzenie objawów płucnych były jednymi zdarzeniami w badaniu określonymi jako ciężkie (ang. *serious*). Wszystkie przypadki ciężkich działań niepożądanych oraz działań niepożądanych o dużym nasileniu zostały wyleczone i nie stanowiły przyczyny wycofania chorych z dalszego udziału w badaniu [1].

## Badanie RCT III fazy o akronimie STRIVE [3]-[6]

W okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni częstość występowania określonych działań niepożądanych była porównywalna w obu analizowanych grupach [3].

Tabela 11. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) iwakaftoru względem placebo; dane z referencji [3], [57].

Punkt końcowy	Grupa badana N=83 n (%)	Grupa kontrolna N=78 n (%)	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Jakiegokolwiek działania niepożądane	82 (99%)	78 (100%)	0,99 [0,94; 1,05]	>0,05	-
Jakiegokolwiek działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	40 (48,2%)	34 (43,6%)	1,11 [0,79; 1,56]	>0,05	-
Ciężkie (ang. <i>serious</i> ) działania niepożądane, w tym:	20 (24%)	33 (42%)	0,57 [0,36; 0,89]	<0,05	6 [4; 28]
- zaostrzenie objawów płucnych	11 (13%)	26 (33%)	0,40 [0,21; 0,73]	<0,05	5 [4; 14]
- krwiotłucie	1 (1%)	4 (5%)	0,23 [0,04; 1,52]	>0,05	-
- hipoglikemia	2 (2%)	0 (0%)	Peto OR=7,04 [0,44; 113,73]	>0,05	-
Ciężkie (ang. <i>serious</i> ) działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	6 (7,2%)	3 (3,8%)	1,88 [0,53; 6,70]	>0,05	-
Działania niepożądane prowadzące do zaburzenia schematu leczenia	11 (13%)	5 (6%)	2,07 [0,79; 5,51]	>0,05	-
Działania niepożądane prowadzące do zaburzenia schematu leczenia związane z zastosowanym leczeniem	3 (3,6%)	2 (2,6%)	1,41 [0,29; 6,93]	>0,05	-
Działania niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia	1 (1%)	4 (5%)	0,23 [0,04; 1,52]	>0,05	-
Działania niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia związane z zastosowanym leczeniem	1 (1,2%)	2 (2,6%)	0,47 [0,06; 3,53]	>0,05	-

Grupa badana: iwakaftor w dawce 150 mg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 48 tygodni. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie iwakaftoru w porównaniu do placebo wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym ryzykiem wystąpienia:** ciężkich działań niepożądanych, w tym wystąpienia zaostrzenia objawów płucnych (parametr NNT wyniósł 6, co oznacza, że podawanie iwakaftoru zamiast placebo sześciu pacjentom wiąże się z uniknięciem ciężkich działań niepożądanych dodatkowo u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni),

- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:** jakichkolwiek działań niepożądanych ogółem i związanych z zastosowanym leczeniem, wystąpienia krwiopłucia lub hipoglikemii określonych jako ciężkie, ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, a także działań niepożądanych będących przyczyną zaburzenia/modyfikacji schematu leczenia ogółem i związanych z zastosowanym leczeniem lub trwałej rezygnacji z leczenia ogółem i związanych z zastosowanym leczeniem.

W trakcie trwania badania obserwowano łącznie 53 ciężkie (ang. *serious*) działania niepożądane. Mniejsze ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w grupie badanej wynikało z mniejszej częstości występowania zaostrzeń objawów płucnych u chorych leczonych iwakaftorem. łącznie pięć działań niepożądanych było przyczyną rezygnacji z dalszego leczenia: wzrost aktywności enzymów wątrobowych, blok przedsionkowo-komorowy, atak paniki oraz niewydolność oddechowa w grupie pacjentów otrzymujących placebo, oraz wzrost aktywności enzymów wątrobowych w grupie badanej otrzymującej iwakaftor. W badaniu nie raportowano żadnego przypadku zgonu [3].

Działania niepożądane raportowane z częstotliwością  $\geq 10\%$  w każdej z grup przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) iwakaftoru względem placebo; dane z referencji [3] (*Supplementary Appendix*), [57]: działania niepożądane raportowane z częstotliwością  $\geq 10\%$  w każdej z grup.

Punkt końcowy	Grupa badana N=83 n (%)	Grupa kontrolna N=78 n (%)	RR [95% CI] *	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI] *
Zaostrzenie objawów płucnych	34 (41,0%)	50 (64,1%)	0,64 (0,47; 0,86)	<0,05	NNT=5 [3; 13]
Kaszel	27 (32,5%)	33 (42,3%)	0,77 [0,51; 1,15]	>0,05	-
Ból głowy	19 (22,9%)	13 (16,7%)	1,37 [0,74; 2,58]	>0,05	-
Infekcje górnych dróg oddechowych	19 (22,9%)	12 (15,4%)	1,49 [0,79; 2,85]	>0,05	-
Ból jamy ustnej i gardła	17 (20,5%)	15 (19,2%)	1,07 [0,58; 1,97]	>0,05	-
Niedrożność nosa	17 (20,5%)	12 (15,4%)	1,33 [0,69; 2,59]	>0,05	-
Ból brzucha	13 (15,7%)	10 (12,8%)	1,22 [0,58; 2,59]	>0,05	-
Nudności	13 (15,7%)	9 (11,5%)	1,36 [0,63; 2,95]	>0,05	-
Mokry kaszel	12 (14,5%)	11 (14,1%)	1,03 [0,49; 2,16]	>0,05	-
Wysypka	12 (14,5%)	4 (5,1%)	2,82 [1,01; 8,05]	<0,05	NNH=11 [6; 1670]
Biegunka	11 (13,3%)	10 (12,8%)	1,03 [0,47; 2,26]	>0,05	-
Zawroty głowy	10 (12,0%)	1 (1,3%)	9,40 [1,61; 56,39]	<0,05	NNH=10 [6; 28]
Zapalenie nosogardła	10 (12,0%)	10 (12,8%)	0,94 [0,42; 2,09]	>0,05	-
Gorączka	10 (12,0%)	9 (11,5%)	1,04 [0,46; 2,38]	>0,05	-
Krwiopłucie	9 (10,8%)	17 (21,8%)	0,50 [0,24; 1,03]	>0,05	-
Rzężenia	9 (10,8%)	8 (10,3%)	1,06 [0,44; 2,54]	>0,05	-
Wymioty	9 (10,8%)	10 (12,8%)	0,85 [0,37; 1,93]	>0,05	-

Punkt końcowy	Grupa badana N=83 n (%)	Grupa kontrolna N=78 n (%)	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
Pogorszenie funkcji płuc; wynik testu	3 (3,6%)	11 (14,1%)	0,26 [0,08; 0,82]	<0,05	NNT=10 [5; 52]

Grupa badana: iwakaftor w dawce 150 mg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 48 tygodni. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie iwakaftoru w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym ryzykiem:** zaostrzenia objawów płucnych (parametr NNT wyniósł 5, co oznacza, że podawanie iwakaftoru zamiast placebo pięciu pacjentom wiąże się z uniknięciem zaostrzenia objawów płucnych dodatkowo u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni) oraz pogorszenia funkcji płuc w testach spirometrycznych (parametr NNT wyniósł 10, co oznacza, że podawanie iwakaftoru zamiast placebo dziesięciu pacjentom wiąże się z uniknięciem pogorszenia funkcji płuc dodatkowo u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni),
- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:** kaszlu, bólu głowy, infekcji górnych dróg oddechowych, bólu jamy ustnej i gardła, niedrożności nosa, bólu brzucha, nudności, mokrego kaszlu, biegunki, zapalenia nosogardła, gorączki, krwiotłucia, rzężenia w obrębie dróg oddechowych lub wymiotów,
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym ryzykiem wystąpienia:** wysypki (parametr NNH wyniósł 11, co oznacza, że podawanie iwakaftoru zamiast placebo jedenastu pacjentom wiąże się z wystąpieniem wysypki dodatkowo u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni) lub zawrotów głowy (parametr NNH wyniósł 10, co oznacza, że podawanie iwakaftoru zamiast placebo dziesięciu pacjentom wiąże się z wystąpieniem zawrotów głowy dodatkowo u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni).

Wystąpienie zaostrzenia objawów płucnych, kaszlu, krwiotłucia oraz pogorszenie funkcji płuc w testach spirometrycznych raportowano rzadziej w grupie badanej otrzymującej iwakaftor niż w grupie kontrolnej otrzymującej placebo (>5% różnica w zakresie częstotliwości). Do działań niepożądanych obserwowanych częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej należały: ból głowy, infekcje górnych dróg oddechowych, niedrożność nosa, wysypka, zawroty głowy. Żadne z powyższych działań niepożądanych nie zostało określone przez badaczy jako ciężkie oraz nie stanowiło przyczyny rezygnacji z dalszego leczenia [3].

Wyniki badań laboratoryjnych, a także badanie czynności życiowych, elektrokardiograficzne oraz fizykalne nie wykazały żadnych istotnych klinicznie nieprawidłowości związanych z zastosowanym leczeniem [3].

### Badanie RCT III fazy o akronimie ENVISION [7]-[8]

Częstość występowania działań niepożądanych w trakcie 48 tygodni terapii była porównywalna w obu analizowanych grupach pacjentów pediatrycznych [7].

Tabela 13. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) iwakaftoru względem placebo; dane z referencji [7].

Punkt końcowy	Grupa badana N=26 n (%)	Grupa kontrolna N=26 n (%)	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]
Jakiegokolwiek działania niepożądane	26 (100%)	25 (96,2%)	1,04 [0,87; 1,21]	>0,05	-
Ciężkie (ang. <i>serious</i> ) działania niepożądane	5 (19,2%)	6 (23,1%)	0,83 [0,30; 2,29]	>0,05	-
Działania niepożądane prowadzące do zaburzenia schematu leczenia	1 (3,8%)	3 (11,5%)	0,33 [0,05; 2,17]	>0,05	-
Działania niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia	0 (0%)	1 (3,8%)	Peto OR=0,135 [0,003; 6,82]	>0,05	-

Grupa badana: iwakaftor w dawce 150 mg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 48 tygodni. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie iwakaftoru w porównaniu do placebo w populacji pediatrycznej wiąże się z:

- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:** jakiegokolwiek działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych, a także działań niepożądanych będących przyczyną zaburzenia/ modyfikacji schematu leczenia lub trwałej rezygnacji z leczenia.

Łącznie u 11 pacjentów obserwowano wystąpienie ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych. Zaostrzenie objawów płucnych (u 2 chorych z grupy badanej oraz 3 chorych z grupy kontrolnej) oraz mokry kaszel (po 1 pacjencie w każdej z grup) były raportowane więcej niż 1 raz. Jeden pacjent z grupy kontrolnej otrzymującej placebo został wycofany z dalszego leczenia ze względu na kwestie psychologiczne oraz wystąpienie niepokoju. W trakcie trwania badania nie raportowano żadnego przypadku zgonu [7].

Działania niepożądane raportowane u pacjentów z częstotliwością  $\geq 10\%$  w każdej z grup przedstawiono w poniższej tabeli.



**Tabela 14. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) iwakaftoru względem placebo; dane z referencji [7] (*Supplementary Appendix*), [57]: działania niepożądane raportowane z częstością  $\geq 10\%$  w każdej z grup.**

Punkt końcowy	Grupa badana N=26 n (%)	Grupa kontrolna N=26 n (%)	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]
Zaostrzenie objawów płucnych	8 (31%)	8 (31%)	1,00 [0,45; 2,23]	>0,05	-
Kaszel	13 (50,0%)	19 (73,1%)	0,68 [0,42; 1,06]	>0,05	-
Ból głowy	7 (26,9%)	4 (15,4%)	1,75 [0,62; 5,11]	>0,05	-
Ból jamy ustnej i gardła	7 (26,9%)	4 (15,4%)	1,75 [0,62; 5,11]	>0,05	-
Zapalenie nosogardła	6 (23,1%)	2 (7,7%)	3,00 [0,77; 12,30]	>0,05	-
Gorączka	6 (23,1%)	7 (26,9%)	0,86 [0,34; 2,14]	>0,05	-
Infekcje górnych dróg oddechowych	6 (23,1%)	2 (7,7%)	3,00 [0,77; 12,30]	>0,05	-
Ból górnej części brzucha	6 (23,1%)	5 (19,2%)	1,20 [0,44; 3,34]	>0,05	-
Niedrożność nosa	5 (19,2%)	4 (15,4%)	1,25 [0,40; 3,93]	>0,05	-
Ból brzucha	4 (15%)	3 (12%)	1,33 [0,36; 4,95]	>0,05	-
Zapalenie ucha środkowego	4 (15,4%)	1 (3,8%)	4,00 [0,65; 25,79]	>0,05	-
Biegunka	3 (11,5%)	0 (0,0%)	Peto OR=8,02 [0,80; 80,68]	>0,05	-
Wodnisty wyciek z nosa	3 (11,5%)	4 (15,4%)	0,75 [0,20; 2,74]	>0,05	-
Świszczący oddech	3 (11,5%)	4 (15,4%)	0,75 [0,20; 2,74]	>0,05	-
Zapalenie oskrzeli	3 (11,5%)	2 (7,7%)	1,50 [0,32; 7,11]	>0,05	-
Wysypka	2 (7,7%)	3 (11,5%)	0,67 [0,14; 3,11]	>0,05	-
Mokry kaszel	2 (7,7%)	5 (19,2%)	0,40 [0,09; 1,62]	>0,05	-
Zapalenie zatok	2 (7,7%)	3 (11,5%)	0,67 [0,14; 3,11]	>0,05	-
Rzężenia	2 (7,7%)	4 (15,4%)	0,50 [0,11; 2,14]	>0,05	-
Wymioty	2 (7,7%)	7 (26,9%)	0,29 [0,07; 1,08]	>0,05	-
Zaparcie	2 (8%)	3 (12%)	0,67 [0,14; 3,11]	>0,05	-
Nudności	0 (0,0%)	2 (7,7%)	Peto OR=0,13 [0,008; 2,14]	>0,05	-
Wzrost liczby eozynofiliów	3 (12%)	1 (4%)	3,00 [0,46; 20,29]	>0,05	-
Wzrost aktywności AspAT	3 (12%)	2 (8%)	1,50 [0,32; 7,11]	>0,05	-
Wzrost aktywności AlAT	2 (8%)	3 (12%)	0,67 [0,14; 3,11]	>0,05	-
Potwierdzona obecność bakterii w płwocinie	2 (8%)	3 (12%)	0,67 [0,14; 3,11]	>0,05	-
Pogorszenie funkcji płuc; wynik testu	2 (8%)	4 (15%)	0,50 [0,11; 2,14]	>0,05	-

Grupa badana: iwakaftor w dawce 150 mg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 48 tygodni. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie iwakaftoru w porównaniu do placebo w populacji pediatrycznej wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:** zaostrzenia objawów płucnych, kaszlu, bólu głowy, bólu jamy ustnej i gardła, zapalenia nosogardła, gorączki, infekcji górnych dróg oddechowych, bólu górnej części brzucha, niedrożności nosa, bólu brzucha, zapalenia ucha środkowego, biegunki, wodnistego wycieku z nosa, świszczącego oddechu, wysypki, mokrego kaszlu, zapalenia oskrzeli, zapalenia zatok,

rzężenia w obrębie dróg oddechowych, wymiotów, nudności, zaparcia, wzrostu liczby eozynofiliów w surowicy krwi, wzrostu aktywności aminotransferazy asparaginianowej, wzrostu aktywności aminotransferazy alaninowej, obecności bakterii w płwocinie lub pogorszenia funkcji płuc w testach spirometrycznych.

Występowanie kaszlu, mokrego kaszlu, wymiotów, rzężeń w obrębie dróg oddechowych oraz pogorszenia funkcji płuc w testach spirometrycznych było rzadziej obserwowane w wyniku leczenia iwakaftoru niż w przypadku stosowania placebo w grupie kontrolnej ( $\geq 5\%$  różnica w zakresie częstotliwości), podczas gdy ból jamy ustnej/ gardła, ból głowy, zapalenie nosogardła, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie ucha środkowego, biegunka oraz wzrost liczby eozynofiliów w surowicy krwi raportowano częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej [7].

W wynikach badań laboratoryjnych (biochemia/ morfologia krwi, badanie krzepliwości, testy wątrobowe, badanie moczu), a także w badaniu czynności życiowych, elektrokardiograficznym oraz badaniu fizykalnym nie stwierdzono żadnych istotnych klinicznie nieprawidłowości mogących wynikać z zastosowanego leczenia [7].

#### Badanie RCT II fazy, Davies i wsp., 2013 [9]-[10]

Częstość występowania działań niepożądanych w trakcie 28 dni terapii przedstawiają tabele poniżej.

Tabela 15. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) iwakaftoru względem placebo; dane z referencji [9].

Punkt końcowy	Grupa badana N=18 n (%)	Grupa kontrolna N=19 n (%)	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]
Co najmniej 1 działanie niepożądane	13 (72%)	15 (79%)	0,91 [0,60; 1,36]	>0,05	-
Co najmniej 1 ciężkie (ang. <i>serious</i> ) działanie niepożądane	2 (11%)	1 (5%)	2,11 [0,30; 15,41]	>0,05	-
Działania niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia	1 (6%)	0 (0%)	Peto OR=7,81 [0,16; 394,22]	>0,05	-

Grupa badana: iwakaftor w dawce 150 mg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 28 dni. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie iwakaftoru w porównaniu do placebo wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych, a także działań niepożądanych będących przyczyną rezygnacji z dalszego leczenia.

Łącznie u 3 pacjentów raportowano 4 ciężkie (ang. *serious*) działania niepożądane, które wystąpiły w okresie „wymywania” (ang. *washout period*). Po okresie podawania placebo u jednego pacjenta raportowano wystąpienie alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej, a po okresie stosowania iwakaftoru obserwowano zespół niedrożności dalszej części jelita cienkiego u jednego chorego oraz zaostrzenie objawów płucnych i infekcję powodowaną zakażeniem *Pseudomonas* u drugiego pacjenta. W trakcie trwania badania nie raportowano żadnego przypadku zgonu [9].

**Tabela 16. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) iwakaftoru względem placebo; dane z referencji [9]: działania niepożądane raportowane z częstością  $\geq 10\%$  w obu grupach.**

Punkt końcowy	Grupa badana N=18 n (%)	Grupa kontrolna N=19 n (%)	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]
Zaostrzenie objawów płucnych	1 (6%)	1 (5%)	1,06 [0,11; 9,67]	>0,05	-
Kaszel	5 (28%)	7 (37%)	0,75 [0,29; 1,88]	>0,05	-
Ból głowy	4 (22%)	1 (5%)	4,22 [0,71; 26,86]	>0,05	-
Zawroty głowy	2 (11%)	0 (0%)	Peto OR=8,28 [0,50; 137,89]	>0,05	-
Ból jamy ustnej i gardła	0 (0%)	2 (11%)	Peto OR=0,135 [0,008; 2,25]	>0,05	-
Gorączka	1 (6%)	3 (16%)	0,35 [0,05; 2,22]	>0,05	-
Infekcje dolnych dróg oddechowych	0 (0%)	2 (11%)	Peto OR=0,135 [0,008; 137,89]	>0,05	-
Ból górnej części brzucha	0 (0%)	2 (11%)	Peto OR=0,135 [0,008; 137,89]	>0,05	-
Niedrożność nosa	1 (6%)	2 (11%)	0,53 [0,07; 3,74]	>0,05	-
Zmęczenie	1 (6%)	1 (5%)	1,06 [0,11; 9,67]	>0,05	-
Alergia sezonowa	2 (11%)	0 (0%)	Peto OR=8,28 [0,50; 137,89]	>0,05	-
Wysypka grudkowa	1 (6%)	1 (5%)	1,06 [0,11; 9,67]	>0,05	-
Mokry kaszel	1 (6%)	1 (5%)	1,06 [0,11; 9,67]	>0,05	-
Wymioty	1 (6%)	4 (21%)	0,26 [0,04; 1,56]	>0,05	-
Zaparcie	1 (6%)	1 (5%)	1,06 [0,11; 9,67]	>0,05	-

Grupa badana: iwakaftor w dawce 150 mg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 28 dni. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie iwakaftoru w porównaniu do placebo wiąże się z:

- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:** zaostrzenia objawów płucnych, kaszlu, bólu głowy, zawrotów głowy, bólu jamy ustnej i gardła, gorączki, infekcji górnych dróg oddechowych, bólu górnej części brzucha, niedrożności nosa, zmęczenia, alergii sezonowej, grudkowej wysypki, mokrego kaszlu, wymiotów lub zaparcia.

Spośród działań niepożądanych występujących z częstością  $\geq 10\%$  u wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu, do najczęstszych należały: kaszel (45%), ból głowy (25%), wymioty (25%), gorączka (20%) oraz niedrożność nosa (15%) [9].

### **5.3. PODSUMOWANIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ IWAKAFTORU (PRODUKT LECZNICZY KALYDECO®) W LECZENIU MUKOWISCYDOZY U CHORYCH Z MUTACJĄ G551D**

Wyniki randomizowanych badań II i III fazy [1]-[2], [3]-[6], [7]-[8], [9]-[10] przeprowadzone w populacji pacjentów dorosłych, jak i dzieci powyżej 6. roku życia potwierdziły, że iwakaftor wykazuje wysoką, istotną klinicznie i statystycznie skuteczność kliniczną w leczeniu mukowiscydozy związanej z obecnością mutacji typu G551D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*. Efekty kliniczne, takie jak: poprawa funkcji płuc mierzona wzrostem parametru FEV<sub>1</sub>, redukcja ryzyka zaostrzeń objawów płucnych, poprawa stanu odżywienia (wzrost masy ciała) oraz jakości życia w kontekście redukcji nasilenia objawów ze strony układu oddechowego, obserwowane już na początku terapii iwakaftorem (w 2. tygodniu leczenia) utrzymywały się przez kolejne tygodnie leczenia. We wszystkich referencyjnych badaniach klinicznych obserwowano także istotną statystycznie redukcję stężenia chlorków w pocie w trakcie terapii iwakaftorem.

W dużych randomizowanych badaniach III fazy o akronimach STRIVE [3]-[6] oraz ENVISION [7]-[8] cechujących się wysoką wiarygodnością udokumentowano istotną statystycznie przewagę iwakaftoru nad placebo w odniesieniu do poprawy takich czynników ryzyka jak: upośledzona funkcja płuc, niska masa ciała/ zły stan odżywienia oraz zaostrzenia objawów płucnych, których obecność wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu w przypadku analizowanej choroby letalnej. Znamienne korzyści kliniczne wynikające z terapii iwakaftorem zostały udokumentowane w czasie 24-48 tygodni trwania ww. badań RCT, a uzyskane efekty terapeutyczne utrzymywały się przez kolejnych 96 tygodni leczenia w ramach otwartej fazy ww. badań określonej akronimem PERSIST [18]-[23] (patrz Aneks, rozdział 15.6.). Należy podkreślić, że korzyści z terapii analizowanym preparatem odnieśli nie tylko pacjenci z upośledzoną funkcją płuc (FEV<sub>1</sub>: od 40 do 90% wartości należnej lub do 105% wartości należnej w przypadku dzieci), ale także chorzy włączeni do badania II fazy [9]-[10], u których wyjściowa wartość FEV<sub>1</sub> znajdowała się w granicach normy.

Wyniki kontrolowanego badania II fazy [16]-[17] wykazały z kolei, że ocena zmian defektów wentylacji płuc mierzonych za pomocą badania <sup>3</sup>He-MRI może stanowić nowy i znaczący punkt końcowy wykorzystywany w badaniach klinicznych w celu dokładnego, liczbowego oszacowania zmian funkcjonalnych w obrębie płuc u pacjentów z relatywnie dobrymi wynikami spirometrycznymi.

Wyniki raportowane w badaniach klinicznych wskazały na bardzo dobry, porównywalny do placebo profil bezpieczeństwa iwakaftoru podawanego w dawce 150 mg, co 12 godzin, zarówno w krótkim okresie leczenia, jak i w czasie terapii długotrwałej. Akceptowalny profil bezpieczeństwa iwakaftoru udokumentowano u chorych dorosłych, jak i w przypadku populacji pediatrycznej obejmującej dzieci od 6. roku życia.

## **6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ IWAKAFTORU (PRODUKT LECZNICZY KALYDECO®) W LECZENIU MUKOWISCYDOZY U CHORYCH Z MUTACJĄ TYPU G178R, G551S, S549N, S549R, G970R, G1244E, S1251N, S1255P LUB G1349D**

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone z kontrolą placebo oraz podwójnym zamaskowaniem, w schemacie skrzyżowanym (ang. *cross-over*) o akronimie KONNECTION (Study 211) [11]-[15], w których oceniano efekty kliniczne stosowania iwakaftoru (produkt leczniczy Kalydeco®) w bezpośrednim porównaniu do placebo u pacjentów z mukowiscydozą oraz mutacjami tzw. „bramkującymi” innymi niż mutacja G551D, tj. mutacjami typu: G178R, G551S, S549N, S549R, G970R, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D. Badanie o akronimie KONNECTION opisano w oparciu o dane z Raportu badania dostarczonego przez Zamawiającego [12], zidentyfikowaną publikację pełnotekstową [14], dwa abstrakty konferencyjne [11], [13] oraz protokół badania ze strony rejestru badań klinicznych [15].

Do badania włączono 39 klinicznie stabilnych pacjentów w wieku  $\geq 6$  lat, u których wartość  $FEV_1$  wynosiła  $\geq 40\%$ . Pacjenci zrandomizowani zostali do grupy otrzymującej iwakaftor w dawce 150 mg co 12 godzin lub placebo również podawane co 12 godzin przez okres 8 tygodni leczenia. Po upływie okresu „wymywania” wynoszącego 4 tygodnie, pacjenci stosujący uprzednio iwakaftor rozpoczęli przyjmowanie placebo i odwrotnie (schemat skrzyżowany, ang. *cross-over*) przez kolejne 8 tygodni [11]-[14].

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu była bezwzględna zmiana wartości  $FEV_1$  wyrażonej jako procent wartości należnej, od początku badania do 8. tygodnia leczenia. Do drugorzędowych punktów końcowych należały: zmiana indeksu masy ciała (BMI), zmiana stężenia chlorków w pocie oraz zmiana punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (ang. *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*) w stosunku do wartości wyjściowych. Trzeciorzędowe punkty końcowe obejmowały: częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych, zmiany punktowej oceny objawów innych niż objawy płucne według kwestionariusza CFQ-R, zmiana masy ciała względem wartości wyjściowych, występowanie powikłań mukowiscydozy, takich jak m.in. zapalenie trzustki, zmiany poziomu mediatorów stanu zapalnego [12], [14].

Schemat dawkowania iwakaftoru zastosowany w badaniu o akronimie KONNECTION (Study 111) [11]-[15] był zgodny z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kalydeco® [51].

Analizę skuteczności klinicznej oraz ocenę profilu bezpieczeństwa przeprowadzono w grupie 39 pacjentów, którzy zostali zrandomizowani do obu grup i otrzymali co najmniej 1 dawkę leku; 20 chorych przydzielonych zostało do 1. schematu leczenia (iwakaftor » placebo), a 19 pacjentów do 2. schematu (placebo » iwakaftor). Po zakończeniu randomizowanej fazy badania przeprowadzonej w

schemacie skrzyżowanym (ang. *cross-over*), w trakcie której iwakaftor podano łącznie przez 16 tygodni, pacjenci zostali włączeni do drugiej części badania przeprowadzonej bez zamaskowania, w której przez kolejne 16 tygodni podawano iwakaftor w dawce 150 mg 2x dobę. W drugiej części badania nie przeprowadzono testów statystycznych dla obserwowanych wyników, a jedynie analizę opisową [12], [14].

### 6.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ IWAKAFTORU (PRODUKT LECZNICZY KALYDECO®) W LECZENIU MUKOWISCYDOZY U CHORYCH Z MUTACJĄ TYPU G178R, G551S, S549N, S549R, G970R, G1244E, S1251N, S1255P LUB G1349D

Wstępne wyniki badania o akronimie KONNECTION [11]-[15] z zakresu skuteczności klinicznej iwakaftoru w analizowanej populacji pacjentów z mukowiscydozą przedstawiono przede wszystkim w oparciu o dane z Raportu dostarczonego przez Zamawiającego [12], a także na podstawie pełnotekstowej publikacji [14].

Przedstawione w poniższej tabeli wyniki z zakresu skuteczności klinicznej raportowane w badaniu RCT przeprowadzonym w schemacie skrzyżowanym, w populacji pacjentów w wieku  $\geq 6$  lat, którzy otrzymywali: iwakaftor w dawce 150 mg lub placebo, co 12 godzin, przez pierwszych 8 tygodni, opisano na podstawie danych z referencji [12].

Tabela 17. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) iwakaftoru względem placebo; dane z referencji [12].

Punkt końcowy [zmiany względem wartości wyjściowych]	Grupa badana	Grupa kontrolna	Różnica zmian pomiędzy grupami (iwakaftor-placebo) [95% CI]**	Wartość p**
Średnia bezwzględna zmiana wartości FEV <sub>1</sub> [%]	+7,91	-5,85	13,76 [9,94; 17,57]	<0,0001
Średnia bezwzględna zmiana punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFO-R <sup>^</sup>	+11,35	-1,47	12,83 [6,71; 18,94]	<0,0001
Średnia bezwzględna zmiana masy ciała [kg]	+2,01	+0,34	1,67 [0,71; 2,62]	0,0007
Średnia bezwzględna zmiana wskaźnika masy ciała; BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	+0,68	+0,02	0,66 [0,34; 0,99]	<0,0001
Średnia bezwzględna zmiana wskaźnika masy ciała dostosowanego do wieku; BMI <i>z-score</i> [punkty]	+0,24	-0,04	0,28 [0,12; 0,45]	0,0010
Średnia bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie [mmol/l]	-55,59	-5,95	-49,63 [-57,79; -41,47]	<0,0001

Grupa badana: iwakaftor w dawce 150 mg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 8 tygodni. \*\*Dane przedstawione w publikacji [12].  
<sup>^</sup>punkty w skali 100-stopniowej; analiza łączna obejmująca ankietę dla chorych dorosłych i młodzieży oraz wersję dla dzieci.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie iwakaftoru w porównaniu do podawania placebo wiąże się z:

- istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) zmianą w zakresie: zwiększenia pierwszosekundowej, natężonej objętości wydechowej (FEV<sub>1</sub>) wyrażonej w procentach wartości należnej; zmniejszenia nasilenia objawów ze strony układu oddechowego ocenianych w skali punktowej za pomocą

kwestionariusza CFQ-R; zwiększenia masy ciała (wyrażonej w kilogramach, za pomocą parametru BMI lub według skali *z-score*), a także w odniesieniu do redukcji stężenia jonów chlorkowych w pocie w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni [12].

Poniżej przedstawiono wyniki niniejszego badania klinicznego opisane w zidentyfikowanej publikacji pełnotekstowej [14].

**Tabela 18. Skuteczność kliniczna (ciągle punkty końcowe) iwakaftoru względem placebo; dane z referencji [14].**

Punkt końcowy [zmiany względem wartości wyjściowych]	Grupa badana	Grupa kontrolna	Różnica zmian pomiędzy grupami (iwakaftor-placebo) [95% CI]**	Wartość p**
Średnia bezwzględna zmiana wartości FEV <sub>1</sub> [%]	+7,5	-3,2	10,7 [7,3; 14,11]	<0,0001
Średnia bezwzględna zmiana punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R <sup>^</sup>	+8,9	-0,7	9,6 [4,5; 14,7]	0,0004
Średnia bezwzględna zmiana wskaźnika masy ciała; BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	+0,7	+0,02	0,7 [0,34; 0,99]	<0,0001
Średnia bezwzględna zmiana wskaźnika masy ciała dostosowanego do wieku; BMI <i>z-score</i> [punkty]	+0,24	-0,04	0,28 [0,12; 0,45]	0,0010
Średnia bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie [mmol/l]	-52,3	-3,1	-49,2 [-57,0; -41,4]	<0,0001

Grupa badana: iwakaftor w dawce 150 mg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 8 tygodni. \*\*Dane przedstawione w publikacji [14].  
<sup>^</sup>punkty w skali 100-stopniowej; analiza łączna obejmująca ankietę dla chorych dorosłych i młodzieży oraz wersję dla dzieci.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **stosowanie iwakaftoru w porównaniu do podawania placebo wiąże się z:**

- **istotną statystycznie (p<0,05) zmianą w zakresie:** zwiększenia pierwszosekundowej, natężonej objętości wydechowej (FEV<sub>1</sub>) wyrażonej w procentach wartości należnej; zmniejszenia nasilenia objawów ze strony układu oddechowego ocenianych w skali punktowej za pomocą kwestionariusza CFQ-R; zwiększenia masy ciała (wyrażonej za pomocą parametru BMI lub według skali *z-score*), a także w odniesieniu do redukcji stężenia jonów chlorkowych w pocie w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Istotna statystycznie poprawa funkcji płuc, definiowana wzrostem parametru FEV<sub>1</sub> względem wartości wyjściowych, w grupie pacjentów otrzymujących iwakaftor była obserwowana także w 2 i 4. tygodniu leczenia (p<0,0001) [12], [14]. Średnia różnica zmian dla parametru FEV<sub>1</sub> pomiędzy grupą przyjmującą iwakaftor, a grupą placebo w 2. i 4. tygodniu wynosiła odpowiednio: 8,3% [95% CI: 4,5; 12,1] oraz 10% [95% CI: 6,2; 13,8] [14].

Ponadto, leczenie iwakaftorem skutkowało istotną statystycznie redukcją stężenia chlorków w pocie, względem wartości wyjściowych w grupie pacjentów otrzymujących iwakaftor już w 2. tygodniu leczenia (średnia różnica zmian: -48,2 mmol/l; [95% CI: -54,0, -37,5]; p<0,0001) [14].

Istotny statystycznie wzrost wskaźnika masy ciała (BMI) również obserwowano już w 2. tygodniu leczenia [12].

Analiza w podgrupach wykazała, że terapia iwakaftorem wiąże się z uzyskaniem istotnych klinicznie i statystycznie korzyści terapeutycznych względem stosowania placebo, niezależnie: od wieku, ciężkości objawów, płci pacjenta, miejsca zamieszkania (regionu geograficznego), zakażenia *P.aeruginosa* lub jego braku lub bezwzględnej zmiany wobec pierwotnej wartości parametru FEV<sub>1</sub> [12].

We wszystkich podgrupach, wydzielonych ze względu na genotyp (G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P i G1349D), wykazano poprawę w wartościach wskaźników: BMI, CFQ-R oraz FEV<sub>1</sub> względem wartości początkowych, w okresie 8 tygodni. Uzyskane wyniki charakteryzowały się dużą zmiennością zarówno wewnątrz jak i pomiędzy podgrupami. Natomiast średnia różnica stężenia chlorków w pocie była porównywalna pomiędzy podgrupami. Wyjątek stanowiła podgrupa o genotypie G970R, gdzie obserwowana redukcja stężenia chlorków w pocie była znacznie niższa niż w pozostałych podgrupach [14].

Także w przypadku objawów płucnych ocenianych według kwestionariusza CFQ-R już po 2 tygodniach leczenia zaobserwowano istotną statystycznie poprawę (średnia różnica zmian: 6,1 punktu, [95% CI: 0,61; 12,8], p=0,03). W 8. tygodniu leczenia iwakaftorem u 28/38 pacjentów (73,3%) odnotowano co najmniej 4-punktową poprawę w ocenie nasilenia objawów płucnych według kwestionariusza CFQ-R. Taka zmiana jest uważana za minimalną istotną kliniczną różnicę w porównaniu do 11/37 pacjentów (29,7%) przyjmujących placebo [14].

Wykazano ponadto, że u dzieci w wieku od 6 do 11 lat obserwowano mniejszą, jakkolwiek istotną klinicznie różnicę w zakresie zmian parametru FEV<sub>1</sub>, a także większą różnicę zmian w odniesieniu do wzrostu wskaźnika BMI w porównaniu do pacjentów starszych.

W grupie pacjentów pediatrycznych obserwowano także największą różnicę zmian odnośnie redukcji objawów płucnych ocenianych według kwestionariusza CFQ-R, choć ze względu na małą liczebność grup różnica ta nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (p=0,1350) [12]. W ogólnej populacji pacjentów, w zakresie zmian objawów płucnych ocenianych według kwestionariusza CFQ-R zaobserwowano istotną statystycznie poprawę już po 2 tygodniach leczenia (średnia różnica zmian: 6,1 punktu, [95% CI: 0,61; 12,8], p=0,03). W 8. tygodniu leczenia iwakaftorem u 28/38 pacjentów (73,3%) odnotowano co najmniej 4-punktową poprawę w ocenie nasilenia objawów płucnych według kwestionariusza CFQ-R. Taka zmiana była uważana za minimalną istotną kliniczną różnicę w porównaniu do 11/37 pacjentów (29,7%) przyjmujących placebo [14].

Obserwowane różnice zmian w zakresie nasilenia objawów innych niż płucne i ocenianych według kwestionariusza CFQ-R (analiza łączna dla obu wersji dostosowanych dla różnych grup wiekowych)



wahały się od 0,60 do 4,03 punktu i nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej [12]. W abstrakcie [13] podano informację, że wartość  $p$  dla różnicy zmian nasilenia objawów ocenianych łącznie według kwestionariusza CFQ-R (*pooled CFQ-R domain score*) wyniosła  $p=0,0004$ , co wskazuje na istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w zakresie oceny jakości życia pacjentów.

W porównaniu do chorych z negatywnym wynikiem posiewu, pacjenci z udokumentowaną, wyjściową infekcją płuc o etiologii *P.aeruginosa* wykazywali większą różnicę zmian wskaźnika BMI (2-krotny wzrost), wskaźnika BMI *z-score* (4-krotny wzrost) oraz punktacji kwestionariusza CFQ-R (3-krotny wzrost) na korzyść iwakaftoru względem placebo. Ponadto, u pacjentów przyjmujących iwakaftor raportowano istotnie statystycznie niższe stężenia analizowanych mediatorów stanu zapalnego niż u chorych z grupy kontrolnej [12].

Również we wszystkich podgrupach pacjentów, wydzielonych ze względu na genotyp (G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P i G1349D), wykazano poprawę w wartościach wskaźników: BMI, CFQ-R oraz  $FEV_1$  względem wartości początkowych, w okresie 8 tygodni. Uzyskane wyniki charakteryzowały się dużą zmiennością zarówno wewnątrz jak i pomiędzy podgrupami. Natomiast średnia różnica stężenia chlorków w pocie była porównywalna pomiędzy podgrupami. Wyjątek stanowiła podgrupa o genotypie G970R, gdzie obserwowana redukcja stężenia chlorków w pocie była znacznie niższa niż w pozostałych podgrupach [14].

Analiza dodatkowa z zakresu stopnia odpowiedzi na zastosowane leczenie wykazała, że w trakcie stosowania iwakaftoru u około 50% pacjentów nastąpił  $\geq 5\%$  wzrost parametru  $FEV_1$  oraz  $\geq 0,46$   $kg/m^2$  wzrost wskaźnika masy ciała (BMI), a u ponad 70% pacjentów raportowano  $\geq 20$  mmol/l redukcję stężenia chlorków w pocie oraz poprawę o  $\geq 4$  punkty w ocenie objawów płucnych według kwestionariusza CFQ-R [12].

Odpowiedź na zastosowane leczenie, definiowana jako wzrost parametru  $FEV_1$  o co najmniej 5% względem wartości wyjściowej, była istotnie statystycznie częściej raportowana w grupie badanej leczonej iwakaftorem niż w grupie kontrolnej (47,4% vs 2,7% [12]; RB=17,53; 95% CI: 3,31; 100,94;  $p<0,05$ ). Parametr NNT wyniósł 3 (95% CI: 2; 4), co oznacza, że podawanie iwakaftoru zamiast placebo trzem pacjentom wiąże się z wystąpieniem odpowiedzi na leczenie w postaci  $\geq 5\%$  wzrostu wartości  $FEV_1$  względem wartości wyjściowych dodatkowo u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie mierzonej redukcją stężenia chlorków w pocie  $\geq 5\%$  względem wartości wyjściowych było również istotnie statystycznie większe w grupie pacjentów otrzymujących iwakaftor w porównaniu do grupy kontrolnej (86,8% vs 48,6% [12]; RB=1,79; 95% CI: 1,29; 2,64;  $p<0,05$ ; NNT=3; 95% CI: 2; 6). W odniesieniu do prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako co najmniej 4-punktowa poprawa w ocenie nasilenia objawów płucnych według kwestionariusza CFQ-R, także

wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść terapii iwakaftorem (73,7% vs 29,7% [12]; RB=2,48; 95% CI: 1,52; 4,33;  $p < 0,05$ ; NNT=3; 95% CI: 2; 5).

Tabela 19. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) iwakaftoru względem placebo; dane z referencji [12].

Punkt końcowy	Grupa badana N=38	Grupa kontrolna N=37	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Zaostrzenie objawów płucnych; liczba zdarzeń (wskaźnik częstości)	10 (0,159)	10 (0,197)	0,81 [0,39; 1,69]**	0,5687**	-
Zaostrzenie objawów płucnych; n (%)	9 (23,7%*)	8 (21,6%*)	1,10 [0,48; 2,49]	>0,05	-
Zaostrzenie objawów płucnych wymagające hospitalizacji; n (%)	2 (5,3%*)	5 (13,5%*)	0,39 [0,09; 1,63]	>0,05	-
Zaostrzenie objawów płucnych wymagające dożylniej antybiotykoterapii; n (%)	3 (7,9%*)	5 (13,5%*)	0,58 [0,16; 2,07]	>0,05	-

Grupa badana: iwakaftor w dawce 150 mg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 8 tygodni. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. \*\*Dane przedstawione w publikacji [12].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie iwakaftoru w porównaniu do podawania placebo wiąże się z:

- brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy w zakresie: ryzyka wystąpienia zaostrzenia objawów płucnych, a także ryzyka zaostrzeń objawów płucnych wymagających hospitalizacji lub dożylniej antybiotykoterapii w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Należy jednak podkreślić, że częstość zaostrzeń płucnych była liczbowo niższa w przypadku stosowania iwakaftoru w porównaniu do placebo (0,159 vs 0,197), a brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ww. punktów końcowych wynikał z małej liczebności porównywanych grup i tym samym małej liczby analizowanych zdarzeń.

Średni czas trwania [dni] zaostrzeń objawów płucnych był krótszy u pacjentów poddanych leczeniu iwakaftorem w porównaniu do chorych otrzymujących placebo, niemniej raportowana różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej ( $2,92 \pm 6,027$  vs  $4,43 \pm 9,487$ ;  $p = 0,2166$ ) [12].

Korzystne efekty terapii iwakaftorem raportowane w trakcie 8 tygodni leczenia w ramach randomizowanej fazy badania KONNECTION utrzymywały się w drugiej, otwartej części badania tj. przez całkowity okres leczenia/ obserwacji wynoszący 24 tygodnie (w przypadku chorych pierwotnie przydzielonych do 2. schematu) lub 16 tygodni (w przypadku pacjentów pierwotnie przydzielonych do 1. schematu leczenia w fazie randomizowanej) [12].

W okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie średnia bezwzględna różnica zmian dla parametru FEV<sub>1</sub> wyniosła 13,5% (zakres: -6,9; 36,5) w porównaniu do wartości początkowych. Natomiast analiza drugorzędowych punktów końcowych wykazała, że w okresie 24 tygodni obserwacji:

- średnia bezwzględna zmiana BMI wyniosła 1,3 kg/m<sup>2</sup> (zakres: 0,16–2,9),
- średnia bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie wyniosła -59,2 mmol/l (zakres: -93,5–40,5),
- średnia bezwzględna zmiana punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R wyniosła 11,4 (zakres: -16,7–33,3) względem wartości początkowych [14].

## 6.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA IWAKAFTORU (PRODUKT LECZNICZY KALYDECO®) W LECZENIU MUKOWISCYDOZY U CHORYCH Z MUTACJĄ TYPU G178R, G551S, S549N, S549R, G970R, G1244E, S1251N, S1255P LUB G1349D

W poniższych tabelach przedstawiono częstość występowania jakichkolwiek działań niepożądanych, jak i określonych działań niepożądanych (definiowanych zgodnie z terminologią MedDRA) raportowanych u pacjentów w częstością  $\geq 3\%$  w trakcie 8 tygodni trwania badania RCT o akronimie KONNECTION [11]-[15] na podstawie danych z publikacji [12].

Tabela 20. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) iwakaftoru względem placebo; dane z referencji [12].

Punkt końcowy	Grupa badana N=38 n (%)	Grupa kontrolna N=37 n (%)	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]
Jakiegokolwiek działania niepożądane	28 (73,7%)	31 (83,8%)	0,88 [0,68; 1,12]	>0,05	-
Działania niepożądane o łagodnym nasileniu	17 (44,7%)	10 (27,0%)	1,66 [0,90; 3,16]	>0,05	-
Działania niepożądane o umiarkowanym nasileniu	7 (18,4%)	13 (35,1%)	0,52 [0,24; 1,13]	>0,05	-
Działania niepożądane o poważnym nasileniu	4 (10,5%)	8 (21,6%)	0,49 [0,17; 1,39]	>0,05	-
Jakiegokolwiek działania niepożądane związane z leczeniem	8 (21,1%)	4 (10,8%)	1,95 [0,68; 5,71]	>0,05	-
Ciężkie działania niepożądane	4 (10,5%)	7 (18,9%)	0,56 [0,19; 1,64]	>0,05	-
Ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem	1 (2,6%)	1 (2,7%)	0,97 [0,10; 9,13]	>0,05	-
Działania niepożądane prowadzące do zaburzenia schematu leczenia	0 (0%)	1 (2,7)	Peto OR=0,13 [0,003; 6,64]	>0,05	-

Grupa badana: iwakaftor w dawce 150 mg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 8 tygodni. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie iwakaftoru w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:** jakiegokolwiek działań niepożądanych, w tym działań niepożądanych o nasileniu łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim oraz działań niepożądanych określonych jako związane lub

prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem, ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych, a także ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem i działań niepożądanych prowadzących do zaburzenia schematu leczenia, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Natomiast, w trakcie trwania 2. przedłużonej fazy badania KONNECTION, zdarzenia niepożądane wystąpiły w przypadku 15/18 (83,3%) pacjentów poddanych leczeniu zarówno według schematu 1., jak i 2. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, podczas 16-tygodniowej otwartej fazy badania, były: zaburzenia układu oddechowego, infekcje oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe. W grupie kontynuującej terapię iwaktaforem najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były: kaszel (3/18 – 16,7% pacjentów) oraz zaostrzenie objawów płucnych (3/18 – 16,7% pacjentów). Natomiast w grupie, która po 8 tygodniach leczenia iwaktaforem, przez kolejne 8 tygodni otrzymywała placebo, najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były: ból głowy (4/18 – 22,2% pacjentów) oraz zaostrzenie objawów płucnych (3/18 – 16,7% pacjentów). Ogólnie, u trzech pacjentów odnotowano wystąpienie sześciu poważnych zdarzeń niepożądanych: dwa przypadki zaostrzenia objawów płucnych, a także odwodnienie, drgawki, zawroty głowy i zespół zaburzeń drożności jelita biodrowego. Średnia znormalizowana liczba dni, w czasie zaostrzenia zmian płucnych, podczas 2. fazy badania wynosiła: 1,87 u pacjentów przyjmujących najpierw placebo, a potem iwaktafor w 1. fazie badania oraz 2,53 u pacjentów przyjmujących najpierw iwaktafor, a potem placebo w 1. fazie badania [14].

**Tabela 21. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) iwaktaforu względem placebo; dane z referencji [12]: działania niepożądane raportowane z częstością  $\geq 3\%$  w obu grupach.**

Punkt końcowy	Grupa badana N=38 n (%)	Grupa kontrolna N=37 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Infekcje/ zakażenia; ogółem	15 (39,5%)	17 (45,9%)	0,86 [0,50; 1,45]	>0,05	-
Infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych	9 (23,7%)	11 (29,7%)	0,80 [0,38; 1,67]	>0,05	-
Zapalenie błony śluzowej nosa	3 (7,9%)	2 (5,4%)	1,46 [0,31; 7,04]	>0,05	-
Grypa	2 (5,3%)	2 (5,4%)	0,97 [0,18; 5,32]	>0,05	-
Zapalenie zatok	1 (2,6%)	2 (5,4%)	0,49 [0,07; 3,58]	>0,05	-
Infekcje górnych dróg oddechowych	1 (2,6%)	2 (5,4%)	0,49 [0,07; 3,58]	>0,05	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	12 (31,6%)	16 (43,2%)	0,73 [0,40; 1,31]	>0,05	-
Kaszel	6 (15,8%)	7 (18,9%)	0,83 [0,32; 2,17]	>0,05	-
Zwiększenie wydzielania plwociny	3 (7,9%)	3 (8,1%)	0,97 [0,24; 4,01]	>0,05	-
Krwioplucie	1 (2,6%)	2 (5,4%)	0,49 [0,07; 3,58]	>0,05	-
Ból jamy ustnej/ gardła	1 (2,6%)	3 (8,1%)	0,32 [0,05; 2,16]	>0,05	-
Rzężenia	1 (2,6%)	3 (8,1%)	0,32 [0,05; 2,16]	>0,05	-

Punkt końcowy	Grupa badana N=38 n (%)	Grupa kontrolna N=37 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Wodnisty wyciek z nosa	1 (2,6%)	2 (5,4%)	0,49 [0,07; 3,58]	>0,05	-
Mokry kaszel	0 (0,0%)	2 (5,4%)	Peto OR=0,13 [0,01; 2,09]	>0,05	-
Przekrwienie śluzówki dróg oddechowych	0 (0,0%)	2 (5,4%)	Peto OR=0,13 [0,01; 2,09]	>0,05	-
Przekrwienie błony śluzowej zatok	0 (0,0%)	2 (5,4%)	Peto OR=0,13 [0,01; 2,09]	>0,05	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania; ogółem	9 (23,7%)	2 (5,4%)	4,38 [1,17; 17,32]	<b>&lt;0,05</b>	6 [3; 41]
Gorączka	3 (7,9%)	1 (2,7%)	2,92 [0,44; 19,95]	>0,05	-
Zmęczenie	2 (5,3%)	0 (0,0%)	Peto OR=7,39 [0,45; 120,51]	>0,05	-
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe; ogółem	6 (15,8%)	13 (35,1%)	0,45 [0,19; 1,01]	>0,05	-
Zaparcie	2 (5,3%)	1 (2,7%)	1,95 [0,26; 14,55]	>0,05	-
Ból brzucha	1 (2,6%)	4 (10,8%)	0,24 [0,04; 1,53]	>0,05	-
Nudności	1 (2,6%)	4 (10,8%)	0,24 [0,04; 1,53]	>0,05	-
Wzdęcia	0 (0,0%)	2 (5,4%)	Peto OR=0,13 [0,01; 2,09]	>0,05	-
Refluks żołądkowo-przełykowy	0 (0,0%)	2 (5,4%)	Peto OR=0,13 [0,01; 2,09]	>0,05	-
Zaburzenia układu nerwowego; ogółem	5 (13,2%)	6 (16,2%)	0,81 [0,28; 2,31]	>0,05	-
Ból głowy	3 (7,9%)	5 (13,5%)	0,58 [0,16; 2,07]	>0,05	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej; ogółem	4 (10,5%)	1 (2,7%)	3,89 [0,62; 25,36]	>0,05	-
Ból stawów	2 (5,3%)	0 (0,0%)	Peto OR=7,39 [0,45; 120,51]	>0,05	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej; ogółem	4 (10,5%)	6 (16,2%)	0,65 [0,21; 1,98]	>0,05	-
Wysypka	1 (2,6%)	2 (5,4%)	0,49 [0,07; 3,58]	>0,05	-

Grupa badana: iwakaftor w dawce 150 mg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 8 tygodni. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie iwakaftoru w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym ryzykiem wystąpienia:** jakichkolwiek zaburzeń ogólnych i w miejscu podania (parametr NNH wyniósł 6, co oznacza, że podawanie iwakaftoru zamiast placebo sześciu pacjentom wiąże się z wystąpieniem jakichkolwiek zaburzeń ogólnych i w miejscu podania dodatkowo u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni),
- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:** jakichkolwiek infekcji, w tym: infekcyjnego zaostrzenia objawów płucnych, zapalenia błony śluzowej nosa, grypy, zapalenia zatok, zapalenia górnych dróg oddechowych, jakichkolwiek zaburzeń w obrębie układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, w tym: kaszlu, zwiększenia wydzielania plwociny, krwioplucia, bólu jamy ustnej/ gardła, rzężenia w klatce

piersiowej, wycieku wodnistej wydzieliny z nosa, mokrego kaszlu, przekrwienia błony śluzowej dróg oddechowych lub zatok, zaburzeń ogólnych, takich jakich jak gorączka lub zmęczenie, jakichkolwiek zaburzeń żołądkowo-jelitowych, w tym: zaparcia, bólu brzucha, nudności, wzdęcia, refluksu żołądkowo-przełykowego, jakichkolwiek zaburzeń układu nerwowego, w tym bólu głowy, jakichkolwiek zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej, w tym bólu stawów lub jakichkolwiek zaburzeń w obrębie skóry i tkanki podskórnej, w tym wysypki skórnej, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

W trakcie trwania badania nie raportowano żadnego przypadku zgonu. W grupie badanej nie stwierdzono żadnego działania niepożądanego będącego przyczyną przerwania terapii, natomiast u 1 pacjenta stosującego placebo raportowano wzrost aktywności enzymów wątrobowych, co stanowiło przyczynę jego wycofania z dalszego udziału w badaniu [12].

### **6.3. PODSUMOWANIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ IWAKAFTORU (PRODUKT LECZNICZY KALYDECO®) W LECZENIU MUKOWISCYDOZY U CHORYCH Z MUTACJĄ TYPU G178R, G551S, S549N, S549R, G970R, G1244E, S1251N, S1255P LUB G1349D**

Randomizowane badanie kliniczne III fazy o akronimie KONNECTION [11]-[15] różni się od omówionych wcześniej badań RCT, ponieważ zostało ono zaprojektowane w celu oszacowania skuteczności klinicznej iwakaftoru w szerszej populacji chorych z mukowiscydozą tj. z mutacjami typu bramującego, innymi niż mutacja G551D, której potwierdzenie stanowiło pierwotne wskazanie rejestracyjne do stosowania produktu leczniczego Kalydeco®.

Pomimo, że okres leczenia w niniejszym badaniu RCT wynosił tylko 8 tygodni, kliniczne efekty zastosowanej terapii, zgodnie z przewidywaniami, były widoczne w krótkim czasie po rozpoczęciu stosowania iwakaftoru. W trakcie pierwszych badań kontrolnych, tj. w 15. dniu leczenia wykazano wzrost parametru FEV<sub>1</sub> wynoszący +8,3%, co stanowi wartość zbliżoną do tej raportowanej w trakcie pierwszych wizyt kontrolnych w ramach badań RCT o akronimach STRIVE [3]-[6] oraz ENVISION [7]-[8]. W ogólnej populacji pacjentów, u których potwierdzono obecność jednej z 9 analizowanych typów mutacji *non-G551D* na co najmniej jednym allelu genu CFTR, zastosowanie iwakaftoru wiązało się z istotną statystycznie i klinicznie poprawą w zakresie nie tylko funkcji płuc mierzonej zmianami wartości FEV<sub>1</sub>, ale także wzrostem wskaźnika masy ciała – BMI, jak i wzrostem bezwzględnej masy ciała (kg) oraz zmniejszeniem stopnia nasilenia objawów płucnych ocenianych według kwestionariusza CFQ-R, niezależnie od różnych czynników demograficznych lub klinicznych, takich jak: płeć, wiek, nasilenie objawów lub wyjściowa wartość FEV<sub>1</sub>. Niemniej, w badaniu raportowano zróżnicowany stopień odpowiedzi na zastosowane leczenie w zależności od obecności określonej mutacji. Wzrost wartości FEV<sub>1</sub> w wyniku stosowania iwakaftoru był istotnie statystycznie większy niż w grupie kontrolnej u pacjentów z mutacją G178R, S549N, G1244E lub S1251N, natomiast w przypadku chorych z

potwierdzoną mutacją typu S549R, G551S, G970R, S1255P lub G1349D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR* dokładne oszacowanie statystyczne wyników było niemożliwe ze względu na niewystarczającą ilość danych, jednak biorąc pod uwagę wszystkie genotypy, średnia zmiana parametru FEV<sub>1</sub> była istotnie statystycznie większa w wyniku zastosowania iwakaftoru.

W badaniu wykazano bardzo dobry, przewidywalny profil bezpieczeństwa iwakaftoru, zgodny z obserwacjami z wcześniejszych badań klinicznych. Większość raportowanych działań niepożądanych miała łagodny lub umiarkowanie nasilony oraz przejściowy charakter i najczęściej nie była związana z zastosowanym leczeniem. Spośród działań niepożądanych określonych jako związane lub prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem, jedynie zwiększenie wydzielania płwociny było raportowane u więcej niż jednego pacjenta (łącznie u 2 chorych; 5,3%).

## 7. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

### 7.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 8 badań klinicznych o niższej wiarygodności, w których oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania iwakaftoru (produkt leczniczy Kalydeco®) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów z mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*:

- 1 otwarte, prospektywne badanie kliniczne przeprowadzone bez grupy kontrolnej o akronimie PERSIST, będące kontynuacją 2 opisanych wcześniej badań RCT III fazy tj. STRIVE [3]-[6] oraz ENVISION [7]-[8] (ang. *open-label extension*) [18]-[23],
- 2 prospektywne badania obserwacyjne przeprowadzone bez grupy kontrolnej, dotyczące efektów stosowania iwakaftoru w rzeczywistej praktyce klinicznej [24]-[25] (abstrakt konferencyjny oraz publikacja pełnotekstowa), [26]-[27] (abstrakty konferencyjne),
- 2 otwarte, prospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej [28], [29],
- 2 badania retrospektywne oparte na wynikach zastosowania iwakaftoru u pacjentów z ciężkim nasileniem objawów płucnych w ramach tzw. programu rozszerzonego dostępu (ang. *compassionate use programme*) realizowanego przed dopuszczeniem produktu leczniczego Kalydeco® do obrotu lub w oparciu o decyzję o finansowaniu terapii ze środków publicznych [30], [31],
- 1 retrospektywne badanie obserwacyjne oparte na wynikach zastosowania iwakaftoru w rzeczywistej praktyce klinicznej [32] (abstrakt konferencyjny).

W niniejszym rozdziale uwzględniono również 5 opisy przypadków (ang. *case-report, case-series*) dotyczące efektów klinicznych zastosowania iwakaftoru u chorych z mukowiscydozą oraz mutacją

G551D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR* [33], [34], [35], [36], [37], a także 1 opis przypadku dotyczący pacjenta z mutacją typu S549N na jednym allelu genu *CFTR* [38]. Dodatkowo, raport przypadków [33] dotyczył 3 pacjentów, u których iwakaftor zastosowano w ramach programu rozszerzonego dostępu realizowanego w Australii. Podobnie, jak w badaniach retrospektywnych [30], [31], uwzględnione raporty/ opisy przypadków (za wyjątkiem ref. [37]) dotyczyły oceny efektów klinicznych stosowania iwakaftoru u pacjentów z ciężkim upośledzeniem funkcji płuc, którzy nie kwalifikowali się do udziału w badaniach RCT.

Ze względu na brak pełnotekstowej publikacji dotyczącej badania o akronimie PERSIST w chwili pierwszego przeszukwania baz danych (w wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano tylko trzy abstrakty konferencyjne, prezentację z konferencji oraz zapis w rejestrze badań klinicznych), część wyników obserwowanych w ww. badaniu przedstawiona została w oparciu o dane zawarte w raportach (opracowaniach wtórnych) dostarczonych przez Zamawiającego [57], [58]. Następnie, przedstawione wyniki zostały uzupełnione o dane zaprezentowane w opublikowanej w październiku 2014 roku publikacji pełnotekstowej dotyczącej badania PERSIST [19].

Charakterystyka oraz najważniejsze wnioski z ww. badań klinicznych znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 15.6.). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione poniżej.

## **7.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGDNOŚCI**

Celem otwartego badania o akronimie PERSIST (opisanego w referencjach [18]-[23] oraz [57], [58]) było oszacowanie bezpieczeństwa długoterminowego stosowania iwakaftoru oraz ocena trwałości efektów klinicznych zastosowanej terapii u pacjentów, którzy ukończyli wcześniej 48-tygodniowe badania RCT o akronimach STRIVE [3]-[6] oraz ENVISION [7]-[8], do których włączono pacjentów w wieku od 6. roku życia oraz z  $FEV_1 > 40\%$  wartości należnej.

Chorzy, którzy w ramach badań RCT otrzymywali placebo zostali poddani leczeniu iwakaftorem przez kolejne 96 tygodni. Wstępne wyniki badania wykazały, że stopień poprawy funkcji płuc mierzony wzrostem parametru  $FEV_1$  w czasie 12 tygodni stosowania iwakaftoru w grupie chorych z badania STRIVE [3]-[6] otrzymujących wcześniej placebo był zbliżony do tego raportowanego w czasie pierwszych 12 tygodni stosowania iwakaftoru w ramach obu badań RCT [3]-[6] i [7]-[8]. U pacjentów biorących wcześniej udział w badaniu o akronimie STRIVE [3]-[6] bezwzględne zmiany parametru  $FEV_1$  mierzonego odsetkiem wartości należnej utrzymywały się przez kolejne 48 tygodni trwania badania PERSIST, a więc przez całkowity okres obserwacji wynoszący 96 tygodni, podobnie jak u pacjentów pediatrycznych biorących uprzednio udział w badaniu o akronimie ENVISION [7]-[8], w przypadku których całkowity okres obserwacji/ leczenia wynosił łącznie 72 tygodnie. W obu



badaniach, największe korzyści kliniczne z terapii iwakaftorem w postaci poprawy funkcji płuc raportowano u pacjentów, którzy w ramach badań RCT otrzymywali placebo [19], [57].

Inne efekty kliniczne raportowane w wyniku zastosowania iwakaftoru w obu badaniach RCT [3]-[6] i [7]-[8], takie jak: zmniejszenie objawów płucnych ocenianych według kwestionariusza CFQ-R oraz wzrost masy ciała, również utrzymywały się przez kolejne 96 tygodni trwania badania PERSIST [19], [58].

Wyniki obserwowane w niniejszym badaniu stanowią dowód na to, że efekty kliniczne raportowane w badaniu RCT o akronimie STRIVE [3]-[6] wynikały wyłącznie z terapii iwakaftorem i nie były związane z jakimikolwiek potencjalnymi różnicami pomiędzy grupą badaną, a grupą kontrolną otrzymującą placebo (np. różnice w wyjściowej charakterystyce pacjentów lub stosowanie różnych metod objawowego leczenia mukowiscydozy w trakcie trwania badania). Długo utrzymujące się efekty terapeutyczne świadczą jednocześnie o braku rozwoju tolerancji na iwakaftor w trakcie 96 tygodni stosowania leku [58].

Profil bezpieczeństwa iwakaftoru stosowanego przez okres 96 tygodni był porównywalny do tego obserwowanego w trakcie 48 tygodni trwania badań RCT [3]-[6] i [7]-[8]; nie raportowano żadnych nowych, istotnych klinicznie działań niepożądanych. Częstość zdarzeń niepożądanych była ogólnie stała w trakcie terapii iwakaftorem i ulegała wręcz stopniowemu zmniejszeniu w miarę trwania badania. Co istotne, częstość występowania jakichkolwiek działań niepożądanych w trakcie stosowania iwakaftoru w badaniu PERSIST była niższa niż częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów stosujących placebo przez 48 tygodni w ramach badań RCT [3]-[6] i [7]-[8]. Większość raportowanych działań niepożądanych charakteryzowała się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem oraz ustępowała w trakcie dalszego leczenia [19], [57], [58].

W publikacjach [21], [22] będących, odpowiednio abstraktem oraz plakatem konferencyjnym przedstawiono cele i wstępne wyniki porównania/ zestawienia wartości wskaźnika pogorszenia funkcji płuc u 189 pacjentów biorących udział w otwartym, długoterminowym badaniu PERSIST tj. chorych z mutacją G551D i włączonych uprzednio do dwóch badań RCT, względem 886 pacjentów z rozpoznaniem mutacji F508del na obu allelach genu *CFTR*, których dane uzyskano w amerykańskiego rejestru chorych na mukowiscydozę (*U.S. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry*). Celem analizy było oszacowanie rocznego wskaźnika pogorszenia funkcji płuc mierzonego zmianami parametru FEV<sub>1</sub> (% wartości należytnej) w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata [21].

Oszacowany, roczny wskaźnik pogorszenia funkcji płuc wyniósł  $-0,81 \pm 0,36$  (wartości należytnej FEV<sub>1</sub>) w przypadku pacjentów z mutacją G551D otrzymujących iwakaftor w ramach badania PERSIST (zmiana istotna statystycznie) oraz  $-1,73 \pm 0,17$  (wartości należytnej FEV<sub>1</sub>) w kohorcie pacjentów będących homozygotami pod względem mutacji F508del. Różnica pomiędzy kohortami była istotna

statystycznie ( $p=0,02$ ) [22]. W czasie 2-3 lat terapii chorzy z mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR* leczeni iwakaftorem osiągnęli istotną poprawę funkcji płuc, natomiast po upływie 3 lat, zmiana w zakresie analizowanego wskaźnika %FEV<sub>1</sub> była o co najmniej 10 punktów procentowych większa niż w kohorcie kontrolnej. Obserwowane wyniki wskazują, że iwakaftor wykazuje działanie modyfikujące przebieg procesu pogarszania się funkcji płuc u chorych na mukowiscydozę [22].

Retrospektywne badania [30], [31] oparte zostały na wynikach zastosowania iwakaftoru u wybranych pacjentów w ramach tzw. programów rozszerzonego dostępu (ang. *compassionate use program*), przed uzyskaniem pozwolenia na dopuszczenie produktu leczniczego Kalydeco® do obrotu lub przed podjęciem decyzji o finansowaniu preparatu ze środków publicznych w określonych państwach.

W Irlandii oraz Wielkiej Brytanii program taki rozpoczął się w 2012 roku i obejmował ograniczoną grupę pacjentów z ciężkim nasileniem objawów płucnych definiowanym jako FEV<sub>1</sub> <40% wartości należnej lub/i oczekujących na przeszczep płuc, w przypadku których czas oczekiwania na uwzględnienie preparatu na liście leków refundowanych wiązały się z istotnym pogorszeniem stanu zdrowia lub zgonem [30]. W badaniu [30] przedstawiono wyniki dotyczące zastosowania iwakaftoru u 21 pacjentów z mutacją G551D na co najmniej 1 allelu genu *CFTR*, którzy stanowili 84% całej populacji chorych w Wielkiej Brytanii i Irlandii kwalifikujących się do udziału w programie rozszerzonego dostępu. Dodatkowo, w badaniu uwzględniono również grupę kontrolną obejmującą chorych spełniających kryteria włączenia do programu, tak jak w kohorcie badanej, z wyjątkiem genotypu tj. chorych z mutacją inną niż G551D.

W wyniku zastosowania iwakaftoru u pacjentów z ciężkim nasileniem objawów płucnych w przebiegu mukowiscydozy raportowano istotną statystycznie poprawę funkcji płuc w zakresie parametrów FEV<sub>1</sub> oraz FVC, jak i wzrost masy ciała oraz wskaźnika BMI. Dodatkowo, wykazano, że terapia iwakaftorem wiązała się z istotnym statystycznie i klinicznie skróceniem czasu trwania dożylniej antybiotykoterapii. Jak podkreślają Autorzy badania [30], redukcja konieczności dożylniej antybiotykoterapii była najbardziej istotnym klinicznie rezultatem zastosowanej terapii; czas trwania hospitalizacji oraz antybiotykoterapii podawanej dożylnie są ważnymi czynnikami określającymi ciężkość objawów mukowiscydozy i mającymi znamienne wpływy na jakość życia chorych. Należy jednocześnie podkreślić, że obserwowana redukcja czasu trwania dożylniej antybiotykoterapii nie była skorelowana z poprawą funkcji płuc, w związku z czym, pacjenci, u których nie obserwuje się poprawy wskaźników spirometrycznych w trakcie leczenia mogą nadal odnosić korzyści kliniczne z terapii iwakaftorem w postaci skrócenia czasu hospitalizacji oraz czasu trwania dożylniej antybiotykoterapii.

Badanie retrospektywne [31] oparte jest z kolei na wynikach zastosowania iwakaftoru w ramach programu rozszerzonego dostępu realizowanego w niemieckich ośrodkach klinicznych. Do programu kwalifikowali się pacjenci z ciężkim nasileniem objawów płucnych (FEV<sub>1</sub> <40%) oraz mutacją G551D

na co najmniej 1 allelu genu *CFTR*. Wyniki leczenia dostępne były w przypadku 14 chorych, a mediana czasu trwania terapii wynosiła 235 dni. Wykazano, że zastosowanie iwakaftoru u ciężko chorych pacjentów wiązało się z poprawą funkcji płuc tj. wzrostem parametru FEV<sub>1</sub> (względna zmiana +19,7%) w stopniu porównywalnym do zmiany wartości FEV<sub>1</sub>, jaką raportowano u pacjentów o mniej nasilonych objawach płucnych biorących udział w badaniu RCT o akronimie STRIVE (+17,2%) [3]. Niemniej, u analizowanych pacjentów wzrost parametru FEV<sub>1</sub> wyrażony jako bezwzględny procent wartości należnej wyniósł 5,2%, czyli mniej niż w przypadku chorych z badania STRIVE [3]-[6], u których wyjściowe wartości FEV<sub>1</sub> zawierały się w przedziale od 40% do 90% wartości należnej (bezwzględna zmiana +10,6%), a także mniej niż w subpopulacji chorych w badaniu STRIVE [3]-[6] z wyjściowym FEV<sub>1</sub> pomiędzy 40% a 50% wartości należnej (bezwzględna zmiana około +10%).

Zastosowanie iwakaftoru w ramach australijskiego programu rozszerzonego dostępu u 3 pacjentów z ciężko nasilonymi objawami płucnymi w przebiegu mukowiscydozy również wykazało wysoką skuteczność kliniczną, szybki początek działania i dobrą tolerancję analizowanego preparatu [33]. Jak podkreślono, stopień poprawy wskaźników spirometrycznych, wzrost masy ciała oraz redukcja stężenia chlorków w pocie były porównywalne do wyników obserwowanych w trakcie badań RCT III fazy [3]-[6] i [7]-[8].

Autorzy retrospektywnego badania [31] wskazali również na inne doniesienia z zakresu skuteczności klinicznej iwakaftoru u chorych z objawami płucnymi o ciężkim nasileniu, takie jak np. opis przypadku [35] dotyczący pacjenta hospitalizowanego z powodu zaostrzenia objawów płucnych, u którego wartość FEV<sub>1</sub> uległa redukcji do 24% wartości należnej. W wyniku zastosowania iwakaftoru u chorego obserwowano istotną klinicznie poprawę funkcji płuc w stopniu umożliwiającym odstawienie tlenoterapii, a ponadto w czasie 7 miesięcy leczenia nie raportowano u niego żadnego nowego epizodu zaostrzenia objawów płucnych, a decyzja o przeszczepie płuc została odłożona. Co więcej, ośmiu pacjentów uczestniczących w badaniu RCT o akronimie STRIVE [3]-[6] w grupie kontrolnej, którzy zostali następnie włączeni do otwartego badania PERSIST [18]-[23] wykazywało bardziej upośledzoną funkcję płuc wraz z wartościami FEV<sub>1</sub> wynoszącymi 34,5% ± 3,7% wartości należnej w momencie rozpoczęcia terapii iwakaftorem. U pacjentów tych w czasie 12 tygodni leczenia obserwowano wzrost parametru FEV<sub>1</sub> o 13,0% ± 10,5%, czyli dużo więcej niż u analizowanych 14 pacjentów biorących udział w programie. Należy jednak podkreślić, że pacjenci opisani w badaniu [31] wykazywali jeszcze niższe wyjściowe wartości FEV<sub>1</sub> wynoszące średnio 25,0% ± 7,5 wartości należnej. Obserwowane wyniki mogą sugerować, że ciężkie upośledzenie funkcji płuc może ograniczać stopień wzrostu parametru FEV<sub>1</sub> osiąganego dzięki zastosowaniu iwakaftoru. Jednocześnie należy podkreślić, że efekty kliniczne iwakaftoru utrzymywały się przez okres obserwacji wynoszący 13 miesięcy, a u niektórych pacjentów raportowano stały wzrost parametru FEV<sub>1</sub> w miarę trwania leczenia. Z drugiej strony, w opisie przypadku [34] dotyczącym pacjentki będącej nosicielką mutacji G551D na obu allelach genu *CFTR*, z ciężkim, postępującym upośledzeniem funkcji płuc (FEV<sub>1</sub> - 24% wartości

należnej) podkreślono wzrost parametru FEV<sub>1</sub> do 35% w wyniku 8-tygodniowej terapii iwakaftorem, a w czasie kolejnych 12 miesięcy leczenia stan chorej uległ poprawie w takim stopniu, że decyzja o konieczności przeszczepu płuc została odroczone. Autorzy publikacji [34] wskazali na wyniki raportowane w badaniu RCT o akronimie STRIVE [3]-[6] dla grupy chorych z mutacją G551D na obu allelach genu *CFTR*, w przypadku których poprawa w zakresie redukcji stężenia chlorków w pocie oraz wzrost wartości FEV<sub>1</sub> osiągnęły stały poziom po 2 tygodniach leczenia. W wyniku terapii iwakaftorem u pacjentki z ciężkim wyjściowym nasileniem objawów płucnych [34] nie obserwowano efektu *plateau*, co sugeruje, że analizowany preparat może wykazywać większe i przedłużone efekty kliniczne u ciężiej chorych pacjentów, w tym homozygot G551D/G551D. Istotne klinicznie efekty terapii iwakaftorem raportowano ponadto u 12-letniej pacjentki z mutacją bramkującą typu S549N na jednym allelu genu *CFTR* oraz mutacją klasy I na drugim allelu genu, również związaną z obciążonym klinicznie fenotypem [38].

W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym bez grupy kontrolnej [32] (abstrakt) przeprowadzonym w 26 francuskich ośrodkach klinicznych oceniano efektywność kliniczną iwakaftoru podawanego w rzeczywistej praktyce klinicznej. Analizą objęto 57 pacjentów z mutacją G551D genu *CFTR*, którzy rozpoczęli terapię iwakaftorem tuż po dopuszczeniu preparatu do obrotu we Francji w kwietniu 2012 roku. Pacjenci poddani terapii cechowali się umiarkowanym stopniem upośledzenia funkcji płuc (średnia wartość FEV<sub>1</sub> 73,8 ± 25% wartości należnej). W okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy raportowano, że korzyści kliniczne z zastosowania iwakaftoru w postaci poprawy funkcji płuc (wzrost parametru FEV<sub>1</sub>) oraz zwiększenia masy ciała u chorych leczonych w realnej praktyce klinicznej są zbliżone do efektów wykazywanych w badaniach klinicznych [32].

Wyniki dwóch innych badań obserwacyjnych potwierdzają skuteczność iwakaftoru podawanego pacjentom z mutacją G551D genu *CFTR*. Wyniki badania [24]-[25] (doniesienie konferencyjne oraz publikacja pełnotekstowa) przeprowadzonego w 28 ośrodkach na terenie Stanów Zjednoczonych oraz Kanady wykazały, że terapia iwakaftorem wiązała się z istotną klinicznie i statystycznie poprawą funkcji płuc mierzonej za pomocą parametrów FEV<sub>1</sub> oraz FVC, a także redukcją stężenia chlorków w pocie i wzrostem masy ciała, jak również poprawą jakości życia pacjentów. Z kolei wyniki badania [26]-[27] (doniesienia konferencyjne) przeprowadzonego w 1 ośrodku w Irlandii wykazały, że terapia iwakaftorem wiązała się z istotną klinicznie i statystycznie poprawą funkcji płuc mierzonej za pomocą parametru FEV<sub>1</sub>, redukcją stężenia chlorków w pocie, wzrostem masy ciała i wskaźnika BMI, poprawą jakości życia pacjentów oraz mniejszym ryzykiem konieczności zastosowania antybiotykoterapii.

W ramach jednośrodkowego, otwartego badania klinicznego bez grupy kontrolnej [28] raportowano, że stosowanie iwakaftoru w dawce 150 mg /2x dobę u pacjentów z mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR* wiązało się z istotną statystycznie redukcją stężenia chlorków w pocie, wzrostem masy ciała oraz wskaźnika BMI oraz istotną poprawą funkcji płuc mierzoną wzrostem

parametrów FEV<sub>1</sub> oraz FVC po upływie pierwszych 6 miesięcy terapii. W zakresie wzrostu masy ciała i wskaźnika BMI stwierdzono dalszą poprawę w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy. Raportowane zmiany funkcji płuc mierzone wskaźnikami oraz FVC w trakcie badań spirometrycznych nie uległy dalszej poprawie w czasie kolejnych 6 miesięcy leczenia, niemniej badanie klatki piersiowej za pomocą wysokorozdzielczej tomografii komputerowej (ang. *high resolution computed tomography*; HRCT) wskazało na poprawę funkcji płuc w czasie 12-miesięcznej terapii analizowanym preparatem. Dodatkowo, liczba pacjentów raportujących pogorszenie objawów płucnych wymagające zastosowania dożylniej antybiotykoterapii uległa redukcji z 50% do 20% w czasie 1 roku obserwacji.

Wyniki innego, jednośrodkowego badania bez grupy kontrolnej [29] potwierdziły, że 6-miesięczna terapia iwakaftorem wiąże się z istotną statystycznie redukcją stężenia chlorków w pocie, wzrostem masy ciała/ wskaźnika BMI oraz poprawą funkcji płuc mierzoną wzrostem wartości FEV<sub>1</sub>. Analogicznie jak w badaniu [28], w czasie kolejnych 6 miesięcy leczenia obserwowano dalszy wzrost masy ciała i wskaźnika BMI. Ponadto, zastosowanie iwakaftoru wpłynęło na poprawę funkcjonowania zatok w przypadku wszystkich analizowanych pacjentów cierpiących na ich przewlekłe zapalenie w przebiegu mukowiscydozy, co udokumentowano w badaniu tomograficznym. Obserwacje te sugerują, że iwakaftor może mieć modyfikujący wpływ na przebieg zapalenia zatok związany z chorobą zasadniczą [29].

Istotne korzyści kliniczne raportowane zarówno w dużym, otwartym badaniu PERSIST [18]-[23] oraz w badaniach obserwacyjnych [24]-[25], [26]-[27], [28], [29], [32], które uwzględniały pacjentów z umiarkowanie (lub wręcz łagodnie) upośledzoną funkcją płuc, jak i w badaniach retrospektywnych oraz raportach przypadków dotyczących leczenia pacjentów o ciężkim przebiegu choroby wskazują na wysoką skuteczność iwakaftoru w szerokiej populacji chorych z mukowiscydozą, w tym także u pacjentów, którzy nie byli wcześniej uwzględnieni w przeprowadzanych badaniach RCT.

W badaniu [30] nie raportowano działań niepożądanych określonych jako związane z zastosowaniem iwakaftoru. Z kolei, u 3 pacjentów z badania [31] obserwowano wzmożoną sekrecję w obrębie oskrzeli oraz błony śluzowej nosa na początku terapii iwakaftorem. Przeprowadzone obserwacje wskazują, że iwakaftor jest dobrze tolerowany przez pacjentów z ciężko nasilonymi objawami płucnymi w przebiegu mukowiscydozy. Dodatkowo, profil bezpieczeństwa iwakaftoru stosowanego w rzeczywistej praktyce klinicznej pozostał zbliżony do profilu raportowanego w randomizowanych badaniach klinicznych [32].

## **8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA IWAKAFTORU (PRODUKT LECZNICZY KALYDECO®)**

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania iwakaftoru (Kalydeco®), przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej (jeśli takie zidentyfikowano).

Ponadto, w celu szerszego określenia bezpieczeństwa stosowania iwakaftoru w analizowanym wskazaniu klinicznym, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjską Agencję Regulacyjną ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA),
- *Health Canada*,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex®*.

### **8.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH**

#### **Charakterystyka Produktu Leczniczego Kalydeco® [51]**

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Kalydeco® ustalono na podstawie zebranych danych z kontrolowanych badań klinicznych fazy III z udziałem 109 pacjentów, którzy otrzymywali iwakaftor oraz 104 pacjentów, którzy otrzymywali placebo przez okres nie dłuższy niż 48 tygodni.

Według danych zebranych z kontrolowanych placebo badań klinicznych III fazy, do najczęściej występujących działań niepożądanych zgłaszanych przez pacjentów otrzymujących iwakaftor należały: ból brzucha (15,6% w porównaniu do 12,5% w grupie placebo), biegunka (12,8% w porównaniu do 9,6% w grupie placebo), zawroty głowy (9,2% w porównaniu do 1,0% w grupie placebo), wysypka (12,8% w porównaniu do 6,7% w grupie placebo), reakcje ze strony górnych dróg oddechowych, w tym zakażenie górnych dróg oddechowych, niedrożność nosa, zaczerwienienie gardła, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, niedrożność zatok oraz zapalenie jamy nosowo-gardłowej (63,3% w porównaniu do 50,0% w grupie placebo), ból głowy (23,9% w porównaniu do 16,3% w grupie placebo) oraz obecność bakterii w płwocinie (7,3% w porównaniu do 3,8% w grupie placebo). Jeden pacjent leczony iwakaftorem zgłosił ciężkie działanie niepożądane, jakim był ból brzucha [51].

Działania niepożądane zidentyfikowane u pacjentów w wieku 6 lat i starszych z mutacją *G551D* na co najmniej jednym allelu genu *CFTR* (dane zebrane z badań klinicznych III fazy), wymieniono w poniższej tabeli zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, z uwzględnieniem zalecanych terminów i częstości występowania. Działania niepożądane uszeregowano zgodnie z klasyfikacją częstości MedDRA: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) oraz nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) [51].

**Tabela 22. Działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów w wieku  $\geq 6$  lat z mutacją *G551D* genu *CFTR* leczonych produktem Kalydeco® [51].**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Kategoria częstości	Działania niepożądane (zalecany termin) związane z podawaniem produktu leczniczego Kalydeco® N = 109
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	bardzo często	zapalenie jamy nosowo-gardłowej
	bardzo często	zakażenie górnych dróg oddechowych
	często	zapalenie błony śluzowej nosa
Zaburzenia układu nerwowego	bardzo często	ból głowy
	często	zawroty głowy
Zaburzenia ucha i błędnika	często	uczucie dyskomfortu w uchu
	często	ból ucha
	często	szumy w uszach
	często	przekrwienie błony bębenkowej
	niezbyt często	niedrożność przewodu słuchowego
	niezbyt często	zaburzenia czynności układu przedsionkowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	bardzo często	niedrożność nosa
	bardzo często	ból jamy ustnej i gardła
	często	zaczerwienienie gardła
	często	obrzęk błony śluzowej zatok obocznych nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	ból brzucha
	bardzo często	biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	bardzo często	wysypka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	niezbyt często	zapalenie piersi
	niezbyt często	guzy piersi
	niezbyt często	ginekomastia
	niezbyt często	zaburzenia brodawek sutkowych
	niezbyt często	ból brodawki sutkowej
Badania diagnostyczne	często	bakterie w płwocinie

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni u pacjentów leczonych produktem Kalydeco® wysypka występowała z częstością 12,8%, zaburzenia ucha i błędnika występowały z częstością 9,2%, ból głowy występował z częstością 23,9%, a zawroty głowy występowały z częstością 9,2%. Działania te opisywano jako łagodne do umiarkowanych. Żaden z przypadków nie był poważny i żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu ich wystąpienia [51].

W 48-tygodniowych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo działania dotyczące górnych dróg oddechowych (zakażenia górnych dróg oddechowych, niedrożność nosa, zaczerwienienie gardła, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok oraz zapalenie jamy nosowo-gardłowej) występowały z częstością 63,3% u pacjentów otrzymujących iwakaftor. Większość z tych działań opisywano jako łagodne do umiarkowanych, jedno działanie związane z zakażeniem górnych dróg oddechowych oraz jedno działanie związane z niedrożnością nosa zostały opisane jako ciężkie. Żaden z przypadków nie był poważny i żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu działań dotyczących górnych dróg oddechowych [51].

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych fazy II oraz III, w okresie obserwacji wynoszącym do 48 tygodni, maksymalna aktywność aminotransferaz (AIAT lub AspAT) przekraczająca 8-, 5- lub 3-krotnie górną granicę normy występowała z częstością odpowiednio 1,8%, 2,7% i 6,3% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Kalydeco<sup>®</sup> oraz 1,5%, 2,3% i 8,4% u pacjentów otrzymujących placebo. Trzech pacjentów - dwóch (1,5%) z grupy placebo i jeden (0,5%) z grupy otrzymującej iwakaftor - przerwało leczenie i nie kontynuowało leczenia ze względu na zwiększoną aktywność aminotransferaz, w każdym z tych przypadków przekraczającą 8-krotnie górną granicę normy. U żadnego z pacjentów, którzy otrzymywali produkt Kalydeco<sup>®</sup> nie wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferazy przekraczające 3-krotnie górną granicę normy w połączeniu ze zwiększeniem stężenia całkowitej bilirubiny przekraczającym 1,5-krotnie górną granicę normy. U pacjentów otrzymujących iwakaftor zwiększona aktywność aminotransferaz nieprzekraczająca 5-krotnie górną granicę normy w większości przypadków ustępowała bez przerywania leczenia. Podawanie produktu leczniczego Kalydeco<sup>®</sup> przerwano u większości pacjentów z aktywnością aminotransferaz przekraczającą 5-krotnie górną granicę normy. W każdym przypadku, w którym przerwano leczenie ze względu na zwiększoną aktywność aminotransferaz, możliwe było ponowne rozpoczęcie podawania iwakaftoru [51].

### **Dzieci i młodzież**

W poniżej tabeli wymienione zostały działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, z uwzględnieniem zalecanych terminów i częstości występowania, które występowały u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, które otrzymywały produkt leczniczy Kalydeco<sup>®</sup> w dwóch 48-tygodniowych badaniach klinicznych fazy III u pacjentów z mukowiscydozą z mutacją G551D. Dane dotyczące bezpieczeństwa ograniczone są do danych zebranych od 23 pacjentów w wieku od 6 do 11 lat oraz od 22 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat. Działania niepożądane uszeregowano zgodnie z klasyfikacją częstości MedDRA: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $1/10000$ ) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) [51].



**Tabela 23. Działania niepożądane, które wystąpiły u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z mutacją G551D genu *CFTR* leczonych produktem Kalydeco® [51].**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Kategoria częstości		Działania niepożądane (zalecany termin) związane z podawaniem produktu leczniczego Kalydeco®
	od 6 do 11 lat; N=23	od 12 do 17 lat; N=22	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	bardzo często	bardzo często	zapalenie jamy nosowo-gardłowej
	bardzo często	bardzo często	zakażenie górnych dróg oddechowych
	często	bardzo często	zapalenie błony śluzowej nosa
Zaburzenia układu nerwowego	bardzo często	bardzo często	ból głowy
	nie obserwowano	bardzo często	zawroty głowy
	często	często	ból ucha
	często	nie obserwowano	przekrwienie błony bębenkowej
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	bardzo często	bardzo często	niedrożność nosa
	bardzo często	bardzo często	ból jamy ustnej i gardła
	często	nie obserwowano	zaczerwienienie gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	bardzo często	ból brzucha
	bardzo często	nie obserwowano	biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często	bardzo często	wysypka
Badania diagnostyczne	często	bardzo często	bakterie w płwocinie

### Przedawkowanie

Nie istnieje specjalne antidotum w przypadku przedawkowania produktu leczniczego Kalydeco®. W razie przedawkowania należy zastosować ogólne leczenie wspomagające, włącznie z monitorowaniem parametrów czynności życiowych, przeprowadzaniem prób czynnościowych wątroby i obserwacją stanu klinicznego pacjenta [51].

### Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

U pacjentów otrzymujących produkt Kalydeco zgłaszano występowanie zawrotów głowy, które mogły wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentom, u których wystąpiły zawroty głowy należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn do momentu ustąpienia objawów [51].

### Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa, 2012 [52]

Do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Kalydeco® w badaniach klinicznych należały: ból brzucha (15,6% pacjentów), biegunka (12,8%), zawroty głowy (9,2%), wysypka (12,8%), reakcje ze strony górnych dróg oddechowych (przeziębienia), w tym zakażenia górnych dróg oddechowych i niedrożność nosa (63,3%), ból głowy (23,9%) i obecność bakterii w płwocinie (7,3%). W dokumencie podkreślono, że preparatu Kalydeco® nie należy stosować u osób, u których może występować nadwrażliwość (alergia) na iwakaftor lub którykolwiek składnik produktu [52].

**Okresowy raport o działaniach niepożądanych (ang. *Periodic Safety Update Reports: PSUR*), 2013 [53]**

W raporcie o bezpieczeństwie (PSUR) dla produktu leczniczego Kalydeco® obejmującym okres od 23 lipca 2012 roku do 23 stycznia 2013 roku wskazano, że blisko 15% działań niepożądanych raportowanych w trakcie stosowania iwakaftoru w praktyce klinicznej dotyczyło wystąpienia wysypki skórnej. Żaden przypadek wysypki nie był określony jako ciężki. Dodatkowo, 3 kolejne przypadki wystąpienia wysypki obserwowano w trwających wówczas badaniach klinicznych. W raportowanym okresie czasu, 7% zgłaszanych działań niepożądanych dotyczyło zawrotów głowy oraz omdleń, które nie miały ciężkiego nasilenia. Ponadto w badaniach klinicznych raportowano 2 przypadki omdleń o ciężkim charakterze. Działaniem niepożądanym, które stanowiło 20% wszystkich zgłaszanych przypadków był ból głowy, z czego 1 przypadek wymagał hospitalizacji. Dodatkowo, 5 przypadków bólu głowy o ciężkim nasileniu raportowano w badaniach klinicznych.

Ponieważ działania niepożądane, takie jak: ból głowy, zawroty głowy i wysypka były dotychczas opisane w dokumencie ChPL jako zdarzenia o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, Komitet Oceniający przy agencji EMA wnioskuje o wprowadzenie odpowiednich zmian w Charakterystyce produktu leczniczego Kalydeco® [53].

**Ulotka informacyjna *Food and Drug Administration* [54]**

Ocena profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Kalydeco® opiera się na zbiorczej analizie wyników kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzonych w grupie 353 pacjentów z mukowiscydozą oraz mutacją G551D co najmniej jednego allelu genu *CFTR* lub mutacją F508del na obu allelach. Spośród 353 analizowanych chorych, 50% z nich stanowiły kobiety, 97% było rasy kaukaskiej; 221 otrzymywało iwakaftor, a 132 chorych otrzymywało placebo w okresie leczenia/ obserwacji wynoszącym od 16 do 48 tygodni. Wiek pacjentów otrzymujących iwakaftor wahał się od 6 do 53 lat [54].

W powyższych badaniach klinicznych, odsetek pacjentów, którzy przedwcześnie zrezygnowali z dalszego leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych wynosił 2% w przypadku stosowania iwakaftoru oraz 5% w grupach otrzymujących placebo [54].

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych u 221 chorych z mutacją *G551D* lub *F508del* otrzymujących iwakaftor należały: ból głowy (17%), infekcje górnych dróg oddechowych (16%), niedrożność nosa (16%), nudności (10%), wysypka (10%), nieżyt nosa (6%), zawroty głowy (5%), ból stawów (5%) oraz obecność bakterii w płwocinie (5%). Do działań niepożądanych określonych jako ciężkie (ang. *serious*) i częściej raportowanych w trakcie podawania iwakaftoru, bez względu na związek lub jego brak z zastosowanym leczeniem, należały: ból brzucha, wzrost aktywności enzymów

wątrobowych oraz hipoglikemia [54].

Do innych działań niepożądanych obserwowanych częściej u pacjentów otrzymujących iwakaftor niż u chorych otrzymujących placebo i raportowanych z częstością od 4 do 7% należały: nieżyt nosa, wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej, obecność bakterii w płwocinie, wzrost stężenia glukozy we krwi, ból stawów, ból w obrębie klatki piersiowej, ból mięśni (mialgia), ból zatok/głowy, rumień w obrębie gardła, ból opłucnej, niedrożność/uczucie zatkania zatok, świszczący oddech, trądzik [54].

Iwakaftor jest substratem CYP3A4 i CYP3A5. Jest on słabym inhibitorem CYP3A i potencjalnym inhibitorem P-gp oraz CYP2C9. Równoczesne stosowanie iwakaftoru z ketokonazolem, itrakonazolem, worikonazolem lub klarytromycyną (silne inhibitory) powoduje istotne zwiększenie ekspozycji na analizowany preparat, stąd też rekomendowane jest zmniejszenie dawki produktu leczniczego Kalydeco® do 150 mg dwa razy w tygodniu. W przypadku równoczesnego stosowania iwakaftoru oraz flukonazolu lub erytromycyny, rekomendowana jest redukcja dawki produktu leczniczego Kalydeco® do 150 mg na dobę. W trakcie terapii iwakaftorem zalecane jest unikanie spożywania soku grejpfrutowego, którego składniki są umiarkowanymi inhibitorami CYP3A [54].

Równoczesne stosowanie iwakaftoru z induktorami izoenzymu CYP3A, taki jak: ryfampicyna, fenobarbital, karbamazepina, fenytoina, preparaty z dziurawca zwyczajnego nie jest rekomendowane ze względu na możliwość istotnego klinicznie obniżenia stężenia iwakaftoru w surowicy krwi [54].

Nie raportowano przypadków przedawkowania preparatu leczniczego Kalydeco®. Najwyższa, pojedyncza dawka iwakaftoru zastosowana w badaniach klinicznych wynosiła 800 mg, a jej podanie w formie roztworu nie wiązało się z wystąpieniem określonych działań niepożądanych. Najwyższa, powtarzalna dawka iwakaftoru wynosiła 450 mg (tabletki) i podawana była co 12 godzin przez 4,5 dnia u zdrowych ochotników w badaniu oceniającym wpływ preparatu na wyniki badania EKG. Do działań niepożądanych raportowanych częściej w grupie badanej niż w grupie placebo należały zawroty głowy oraz biegunka [54].

#### **URPL, Health Canada oraz Thompson Micromedex®**

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Health Canada*, oraz Thompson Micromedex® nie odnaleziono żadnych raportów dotyczących działań niepożądanych występujących po zastosowaniu iwakaftoru w analizowanym wskazaniu.

## **8.2. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA IWAKAFTORU (PRODUKT LECZNICZY KALYDECO®)**

Ocena profilu bezpieczeństwa iwakaftoru stosowanego w dawce 150 mg, 2x dobę w leczeniu mukowiscydozy opiera się przede wszystkim na wynikach 5 dużych badań klinicznych przeprowadzonych zarówno w grupie pacjentów dorosłych, jak i u pacjentów pediatrycznych powyżej 6. roku życia, zarówno z mutacją G551D (badanie STRIVE [3]-[6], badanie ENVISION [7]-[8] oraz badanie PERSIST [18]-[23] stanowiące przedłużoną fazę obu ww. badań RCT), jak i innymi mutacjami brakującymi typu *non-G551D* (badanie KONNECTION [11]-[15]) na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*, jak i u chorych będących nosicielami mutacji F508del na obu allelach genu *CFTR* (badanie o akronimie DISCOVER [64], wykluczone z niniejszej analizy klinicznej).

Obserwowane działania niepożądane były najczęściej związane z układem oddechowym, ich charakter/ rodzaj był względnie stały we wszystkich badaniach klinicznych, a częstość występowania – zbliżona zarówno w przypadku stosowania iwakaftoru, jak i grupach kontrolnych przyjmujących placebo. W trakcie trwania ww. badań RCT nie raportowano żadnego przypadku zgonu; jedynie w otwartym badaniu o akronimie PERSIST [18]-[23] wystąpiły 2 zgony, które jednak nie były związane z zastosowanym leczeniem.

U pacjentów z mukowiscydozą często obserwuje się umiarkowane zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych; ogólna częstość występowania i kliniczne cechy wzrostu aktywności AspAT lub/i AlAT w analizowanych badaniach klinicznych były podobne w grupach badanych oraz kontrolnych. Niemniej w przypadku pacjentów z incydentami zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych w wywiadzie, wzrost AspAT lub/i AlAT obserwowano częściej w grupie badanej otrzymującej iwakaftor niż w grupie placebo, a wykonanie odpowiednich badań biochemicznych oceniających funkcjonowanie wątroby jest aktualnie rekomendowane przez rozpoczęciem terapii iwakaftorem oraz co 3 miesiące w czasie pierwszych 12 miesięcy leczenia, a następnie corocznie.

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa iwakaftoru wykonano analizę zbiorczą wyników raportowanych w 3 randomizowanych badaniach klinicznych z kontrolą placebo, przeprowadzonych w grupach równoległych i uwzględniających 353 pacjentów z mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR* oraz pacjentów będących nosicielami mutacji F508del na obu allelach genu *CFTR* tj. badaniu o akronimach STRIVE [3]-[6], ENVISION [7]-[8] oraz DISCOVER [64]. Odsetek pacjentów, którzy zostali przedwcześnie wycofani z udziału w badaniach ze względu na wystąpienie działań niepożądanych wynosił 2% w przypadku terapii iwakaftorem oraz 5% w grupach stosujących placebo. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały: ból głowy, ból jamy ustnej i gardła, infekcje górnych dróg oddechowych, niedrożność nosa, ból brzucha, zapalenie jamy nosowo-gardłowej oraz biegunka. Z kolei, ciężkie działania niepożądane, bez względu na ich związek z

zastosowanym leczeniem, które raportowano częściej wśród chorych otrzymujących iwakaftor obejmowały: ból brzucha, wzrost aktywności enzymów wątrobowych oraz hipoglikemię.

W badaniu o akronimie KONNECTION [11]-[15] nie obserwowano nowych i niespodziewanych działań niepożądanych w trakcie stosowania iwakaftoru, a profil bezpieczeństwa preparatu był zgodny z obserwacjami z pozostałych badań III fazy. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały kaszel i zaostrzenia objawów płucnych, które występowały częściej w grupie chorych otrzymujących placebo.

Również w otwartym badaniu o akronimie PERSIST [18]-[23] stanowiącym przedłużenie 2 badań RCT III fazy [3]-[6] i [7]-[8] nie raportowano nowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem iwakaftoru. W okresie obserwacji wynoszącym do 144 tygodni, do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należały: infekcyjne zaostrzenia w obrębie płuc, infekcje górnych dróg oddechowych, kaszel, bóle głowy, a także ból jamy ustnej i gardła, krwiotłucie oraz zapalenie jamy nosowo-gardłowej. Częstość występowania działań niepożądanych była ogólnie stała i wręcz ulegała zmniejszeniu w miarę trwania leczenia, a ponadto była nieznacznie mniejsza niż częstość występowania jakichkolwiek działań niepożądanych u chorych stosujących placebo w czasie 48 tygodni trwania badania STRIVE [3]-[6].

Działania niepożądane obserwowane w trakcie długotrwałej terapii iwakaftorem charakteryzowały się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem oraz ustępowały w czasie trwania badania. Dodatkowo, w okresowym raporcie PSUR [53] oceniającym bezpieczeństwo terapii podkreślono, że stosunek korzyści do ryzyka pozostaje pozytywny na korzyść stosowania produktu leczniczego Kalydeco®, pomimo raportowania przypadków występowania bólów głowy i omdleń o ciężkim nasileniu w trakcie leczenia.

## **9. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE**

### **9.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH**

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano: drugorzędową/ wtórną analizę wyników raportowanych w 2 pierwotnych badaniach RCT III fazy [55]-[56] (abstrakty), 2 opracowania (badania) wtórne będące raportami HTA z przeglądem systematycznym bez meta-analizy [59], [60]. Większość odnalezionych opracowań wtórnych była opracowaniami przeglądowymi, których treść stanowiło zestawienie najważniejszych wyników i wniosków z dostępnych badań klinicznych I-III fazy, dotyczących oceny właściwości farmakologicznych, farmakodynamicznych oraz efektywności klinicznej iwakaftoru stosowanego w leczeniu mukowiscydozy. Odnaleziono także raport opracowany przez agencję FDA będący zbiorem dokumentów rejestracyjnych dla produktu leczniczego Kalydeco®

zawierający m.in. szczegółowy opis cech farmakokinetycznych i farmakodynamicznych iwakaftoru, jak i wyniki badań klinicznych opublikowanych do listopada 2011 roku [61]. Dodatkowo, od Zamawiającego uzyskano 2 raporty (ang. *dossier*) [57], [58] zawierające zarówno opis problemu zdrowotnego, charakterystykę analizowanego preparatu, ale także szczegółowe zestawienie wyników z zakresu oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa iwakaftoru stosowanego w ramach wszystkich dotychczas przeprowadzonych (lub aktualnie trwających) kontrolowanych badań klinicznych, jak i badań opartych na zastosowaniu iwakaftoru w praktyce klinicznej (programy rozszerzonego dostępu i opisy przypadków).

## 9.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zidentyfikowana analiza wtórna wyników pierwotnych badań RCT III fazy (o akronimach STRIVE oraz ENVISION) dostępna aktualnie (wrzesień 2014) jedynie w postaci abstraktów [55]-[56] obejmowała 109 pacjentów, którzy otrzymywali iwakaftor oraz 100 pacjentów otrzymujących placebo w okresie leczenia/ obserwacji wynoszącym 48 tygodni. Oszacowany parametr NNT (ang. *number needed to treat*) dla redukcji stężenia chlorków w pocie o 20 mmol/l w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni wyniósł 1,03. Parametr NNT dla poprawy funkcji płuc definiowanej jako  $\geq 5\%$  wzrost parametru FEV<sub>1</sub> wyniósł 1,73, co oznacza, że podawanie iwakaftoru zamiast placebo dwóm pacjentom wiąże się z wystąpieniem odpowiedzi na leczenie w postaci  $\geq 5\%$  wzrostu wartości FEV<sub>1</sub> względem wartości wyjściowych dodatkowo u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni.

**W obu badaniach obserwowano istotne statystycznie różnice w zakresie zmiany stężenia chlorków w pocie oraz liczbowe różnice odnośnie wzrostu masy ciała na korzyść stosowania iwakaftoru, niezależnie od uzyskania odpowiedzi na leczenie definiowanej jako wzrost FEV<sub>1</sub>  $\geq 5\%$  wartości należącej.**

Tabela 24. Wyniki drugorzędowej analizy w oparciu o badania RCT o akronimie STRIVE oraz ENVISION [56].

	Zmiana <5% punktów procentowych wartości należącej FEV <sub>1</sub>				Zmiana $\geq 5\%$ punktów procentowych wartości należącej FEV <sub>1</sub>			
	badanie STRIVE		badanie ENVISION		badanie STRIVE		badanie ENVISION	
	iwakator (n=22) vs placebo (n=64)	wartość p	iwakator (n=10) vs placebo (n=18)	wartość p	iwakator (n=61) vs placebo (n=12)	wartość p	iwakator (n=16) vs placebo (n=6)	wartość p
<b>Wartość FEV<sub>1</sub> [% wartości należącej]</b>	4,2	<0,0001	1,6	0,5093	6,2	0,0023	9,8	0,0522
<b>Stężenie chlorków w pocie mmol/l]</b>	-46,1	<0,0001	-55,8	<0,0001	-49,7	<0,0001	-53,9	<0,0001
<b>Masa ciała [kg]</b>	3,3	<0,0001	2,0	0,0582	1,7	0,3313	3,4	0,0094

Podsumowując, drugorzędowa analiza wyników pierwotnych badań III fazy tj. badania STRIVE oraz ENVISION wskazała, że stopień odpowiedzi na leczenie iwakaftorem definiowany jako >5% poprawa w zakresie parametru FEV<sub>1</sub> oraz minimalna odpowiedź na leczenie (<5% poprawa) w odniesieniu do zmiany masy ciała oraz stężenia chlorków w pocie są zbliżone [55]-[56].

Celem opracowania [59] było oszacowanie efektywności klinicznej oraz kosztowej iwakaftoru stosowanego w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku ≥6. roku życia z potwierdzoną mutacją G551D na co najmniej 1 allelu genu *CFTR*, a także określenie grupy pacjentów mogących odnieść największe korzyści z zastosowanego leczenia.

Przeszukano 10 medycznych baz danych, w tym bazę MEDLINE oraz EMBASE do lipca 2012 roku, bez ograniczeń w odniesieniu do języka, daty lub statusu publikacji. Do przeglądu włączono tylko randomizowane badania kliniczne (RCT) z okresem obserwacji wynoszącym co najmniej 3 miesiące. W odniesieniu do oceny profilu bezpieczeństwa uwzględniono również badania typu *open-label*. Kryteria włączenia do przeglądu spełniły ostatecznie 3 badania kliniczne tj. badanie o akronimie STRIVE [3]-[6] (167 chorych w wieku ≥12 lat), badanie ENVISION [7]-[8] (26 chorych w wieku od 6 do 11 lat) oraz badanie otwarte o akronimie PERSIST [18]-[23] będące przedłużeniem ww. badań RCT. Badania te były wielośrodkowymi, międzynarodowymi próbami klinicznymi, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania iwakaftoru w dawce 150 mg 2x dobę. Wszystkie ww. badania zostały uwzględnione i opisane w ramach niniejszej analizy klinicznej. Jak już przedstawiono wcześniej, wyniki badań RCT wskazały, że zastosowanie iwakaftoru wiąże się z istotną statystycznie poprawą funkcji płuc mierzoną wzrostem parametru FEV<sub>1</sub> względem placebo w całym okresie leczenia. Po upływie 48 tygodni leczenia średnia różnica zmian wartości FEV<sub>1</sub> wyrażonej jak odsetek wartości należnej wyniosła 10,5 punktów procentowych (95% CI: 8,5; 12,5) u pacjentów dorosłych oraz młodzieży w badaniu STRIVE oraz 10,0 punktów procentowych (95% CI: 4,5; 15,5) w przypadku pacjentów pediatrycznych. Co istotne, efekty te utrzymywały się w czasie trwania otwartej, przedłużonej fazy badań. Analiza przeprowadzona w grupach wyodrębnionych według wieku lub płci pacjentów, obszaru zamieszkania lub wyjściowej wartości parametru FEV<sub>1</sub> wskazała na porównywalny stopień poprawy funkcji płuc we wszystkich analizowanych podgrupach, pomiędzy którymi nie wykazano także żadnych istotnych klinicznie ani statystycznie różnic. W wyniku zastosowania iwakaftoru w populacji pacjentów dorosłych redukcji uległa liczba oraz stopień nasilenia zaostrzeń objawów płucnych; ryzyko wystąpienia zaostrzenia objawów płucnych w 48. tygodniu stosowania iwakaftoru względem placebo wyniosło 0,60 (95% CI: 0,41; 0,85). W badaniu uwzględniającym pacjentów pediatrycznych incydenty zaostrzeń płucnych były bardzo rzadko obserwowane, ponieważ u dzieci z mukowiscydozą funkcje płuc nie są upośledzone w tak dużym stopniu jak w przypadku chorych dorosłych. Terapia iwakaftorem wiązała się również z istotną statystycznie poprawą jakości życia chorych ocenianą w kontekście zmniejszenia objawów płucnych (w przypadku dzieci, różnica zmian nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej), jak i istotnym statystycznie wzrostem masy

ciała oraz redukcją stężenia chlorków w pocie, zarówno w 24., jak i 48. tygodniu trwania obu badań. Profil bezpieczeństwa iwakaftoru został oceniony jako bardzo dobry i porównywany do placebo [59].

Celem przeglądu systematycznego [60] było odnalezienie badań klinicznych dotyczących zastosowania tzw. potencjalizatorów/ modulatorów zmutowanego białka transbłonowego CFTR, którego zaburzone funkcjonowanie stanowi przyczynę rozwoju choroby. Przeszukano bazy danych: Medline (od 1977 do stycznia 2012 roku), Cochrane Library oraz rejestr *International Pharmaceutical Abstracts* (od 1977 do marca 2012 roku). Wyszukiwane słowa kluczowe obejmowały: *ivacaftor*, *VX-770*, *VX-809*, *ataluren*, *PTC*, *124*, *CFTR modulator* oraz *cystic fibrosis*.

W niniejszym opracowaniu wtórnym przedstawiono dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej modulatorów białka CFTR, takich jak: iwakaftor, VX-809 oraz ataluren. Podsumowania oceny efektów klinicznych analizowanego preparatu tj. iwakaftoru (produkt leczniczy Kalydeco®) dokonano w oparciu o wyniki badań klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej, takich jak badanie Study 101 [1]-[2], STRIVE [3]-[6], ENVISION [7]-[8] oraz PERSIST [18]-[23], a także badania o akronimie DISCOVER [64] wykluczonego w bieżącej analizie. Autorzy przeglądu podkreślili, że zastosowanie iwakaftoru wiąże się z istotną redukcją stężenia chlorków w pocie oraz znamienne poprawą funkcji płuc mierzoną wzrostem wartości FEV<sub>1</sub> u pacjentów z mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu CFTR. Ponadto wstępne wyniki badań II fazy wykazały, że iwakaftor stosowany w skojarzeniu z preparatem oznaczonym jako VX-809 (lumakaftor) może stanowić potencjalnie skuteczną opcję terapeutyczną u chorych z mutacją II klasy - F508del. Wcześniejsze badania skuteczności klinicznej lumafaktoru u homozygot F508del nie przyniosły oczekiwanych rezultatów. W przypadku chorych na mukowiscydozę powodowaną mutacjami nonsensownymi tj. klasy I potencjalnie korzystnym lekiem może być ataluren, który umożliwia wytworzenie odpowiednich mechanizmów komórkowych zdolnych do pokonywania mutacji nonsensownej (pomijania przedwczesnego kodonu stop) i wytwarzania w pełni funkcjonalnego białka. Wstępne wyniki badań klinicznych II fazy wykazały, że ataluren wpływa na usprawnienie transportu jonów chlorkowych przez kanał białkowy CFTR. Preparat ten znajduje się aktualnie w III fazie kontrolowanych badań klinicznych. Zidentyfikowano także czwarty modulator białka CFTR – VX-661, będący od 2011 roku w trakcie badań klinicznych, niemniej w momencie tworzenia przeglądu nie opublikowano żadnych wyników dotyczących zastosowania preparatu VX-661. Autorzy publikacji podkreślili, że potencjalizatory/ modulatory białka CFTR stanowią przełomowe odkrycie w leczeniu mukowiscydozy [60].

Ponieważ część wyników dotyczących oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa iwakaftoru stosowanego w ramach badań RCT o akronimach Study 101 [1]-[2], STRIVE [3]-[6], ENVISION [7]-[8], KONNECTION [11]-[15] oraz otwartego badania o akronimie PERSIST (dodatkowo także wykluczonego badania o akronimie DISCOVER [64]) opisana została w zasadniczej części analizie klinicznej właśnie w oparciu o dane przedstawione w raportach [57], [58] dostarczonych przez



Zamawiającego, treść ww. opracowań wtórnych nie będzie omawiana odrębnie, podobnie jak wyniki wszystkich referencyjnych badań klinicznych stanowiące treść dokumentów rejestracyjnych opracowanych przez FDA i przedstawionych w formie raportu [61].

## 10. DYSKUSJA

Celem niniejszego opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Kalydeco® (iwakaftor) stosowanego w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów z mutacją G551D lub mutacją typu: G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR* (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) kodującego białko tworzące kanał chlorkowy w błonie komórkowej.

Niniejsza analiza kliniczna została przygotowana w celu ubiegania się przez Wnioskodawcę o finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Kalydeco® stosowanego w leczeniu mukowiscydozy w ramach specjalistycznego programu lekowego realizowanego przez NFZ.

Mukowiscydoza jest chorobą genetyczną, dziedziczną w sposób autosomalny recesywny, o ogólnoustrojowych i zróżnicowanych objawach klinicznych, wraz z chronicznymi i postępującymi schorzeniami współistniejącymi prowadzącymi ostatecznie do przedwczesnego zgonu. Mukowiscydoza jest jednocześnie najczęstszą letalną, autosomalną chorobą w populacji kaukaskiej; w Europie rozpoznawana jest szacunkowo w 1 przypadku na 1 700 do 7 700 żywych urodzeń [83], [110]. Główną przyczyną zgonu chorych na mukowiscydozę jest postępująca utrata funkcji płuc w wyniku schorzeń w obrębie układu oddechowego o charakterze obturacyjnym i pierwotnie związanych z zaleganiem gęstej, trudnej do usunięcia śluzowej wydzieliny. Częste i przewlekłe infekcje płuc o etiologii *Staphylococcus aureus* oraz *Pseudomonas aeruginosa* powodują rozległe uszkodzenia utkania płuc i ich włóknienie, co ostatecznie prowadzi do skrajnej niewydolności oddechowej. Połączenie zmian obturacyjnych, zmian zapalnych oraz infekcji prowadzi do zgonu z przyczyn płucnych u ponad 90% chorych na mukowiscydozę. Choroba manifestuje się również zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki, zespołem niedrożności jelit, niepłodnością męską oraz podwyższonym stężeniem chlorków w pocie [57], [110]. Mukowiscydoza jest spowodowana mutacją w genie *CFTR*, który koduje białko transbłonowe, będące kanałem chlorkowym regulowanym przez cykliczny AMP, znajdujące się w wyspecjalizowanych komórkach nabłonkowych, obecnych między innymi w jelitach, trzustce i płucach. Dotychczas zidentyfikowano blisko 2 000 różnych mutacji w obrębie genu *CFTR*, które sklasyfikowane są w zależności od wpływu na ekspresję białka CFTR do 5 różnych klas [110]. Najczęstszą z nich jest mutacja F508del należąca do II klasy (zaburzony proces dojrzewania białka, które niezdolne jest do przemieszczenia się do błony szczytowej komórki), której obecność na co najmniej 1 allelu genu *CFTR* stwierdza się u około 90% chorych. Mutacje należące do III klasy,

określane także jako mutacje bramkujące, skutkują produkcją białka, które przemieszcza się na powierzchnię komórki, jednak niezdolne jest do transportowania anionów chlorkowych. Do najczęściej występujących mutacji typu bramkującego należy mutacja G551D, której nosicielstwo na co najmniej jednym allelu genu *CFTR* stwierdza się u około 4-5% chorych na całym świecie [57], [110].

Jak dotąd mukowiscydoza jest chorobą nieuleczalną, jakkolwiek nie ustają liczne badania, których celem jest wynalezienie nowych metod leczenia objawów choroby lub nawet eliminowania jej przyczyn. Poznanie molekularnych mechanizmów prowadzących do dysfunkcji białka transbłonowego CFTR umożliwiło naukowcom zaprojektowanie cząsteczki mogącej bezpośrednio oddziaływać na defekty genetyczne leżące u podstaw choroby. Iwakaftor (produkt leczniczy Kalydeco®) jest pierwszym dopuszczonym do obrotu lekiem na mukowiscydozę działającym przyczynowo i zwiększającym aktywność niesprawnych kanałów transbłonowych (potencjalizator białka CFTR) u osób z mutacją G551D, ale także u chorych z innymi typami mutacji bramkujących.

Wyniki pierwotnych, randomizowanych badań klinicznych III fazy wskazały, że terapia iwakaftorem w dawce 150 mg 2x dobę wiąże się z uzyskaniem istotnych korzyści klinicznych w populacji pacjentów z mukowiscydozą będących nosicielami mutacji G551D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*:

- w badaniu o akronimie STRIVE [3]-[6], do którego włączono pacjentów dorosłych oraz młodzież (średnia wieku chorych – 25,5 lat) wykazano istotną statystycznie poprawę funkcji płuc mierzoną wzrostem wartości FEV<sub>1</sub>, a także istotny statystycznie wzrost masy ciała, redukcję stężenia chlorków w pocie oraz redukcję ryzyka wystąpienia zaostrzeń choroby płuc, a także poprawę jakości życia ocenianą w kontekście zmniejszenia nasilenia objawów ze strony układu oddechowego (mierzona z zastosowaniem kwestionariusza CFQ-R) oraz poprawę jakości życia ogółem (mierzona z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D) w porównaniu do placebo. Dodatkowo, analiza *post-hoc* [4], [5] potwierdziła, że wraz z pogorszeniem funkcji płuc w przebiegu mukowiscydozy znacznemu obniżeniu ulega jakość życia chorych,
- w badaniu o akronimie ENVISION [7]-[8], do którego włączono pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 11 lat (średnia wieku chorych – 8,9 lat) raportowano istotną statystycznie poprawę funkcji płuc mierzoną wzrostem wartości FEV<sub>1</sub>, znamienne wzrost masy ciała i redukcję stężenia chlorków w pocie w porównaniu do placebo (w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów płucnych ocenianych według kwestionariusza CFQ-R obserwowana różnica zmian nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej, jakkolwiek była istotna klinicznie; analogicznie, ze względu na małą liczbę zaostrzeń płucnych u dzieci, oszacowane ryzyko ich wystąpienia wykazało brak różnic pomiędzy porównywanymi grupami),
- w badaniu o akronimie STRIVE [3]-[6] obserwowano zbliżone efekty kliniczne w wyniku zastosowania iwakaftoru u pacjentów w wieku <18. roku życia, jak i u chorych w wieku powyżej 18 lat w zakresie stopnia wzrostu parametru FEV<sub>1</sub> oraz zmniejszenia nasilenia objawów płucnych ocenianych według kwestionariusza CFQ-R, zarówno w 24., jak i 48. tygodniu trwania badania.

Dodatkowo,

- w badaniu RCT II fazy [1]-[2], do którego włączono pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat raportowano istotną statystycznie redukcję stężenia chlorków w pocie w porównaniu do placebo w okresie obserwacji wynoszącym 28 dni (łącznie dla dawki 150 mg/250 mg iwakaftoru 2x dobę),
- w kontrolowanym badaniu II fazy [16]-[17] uwzględniającym 8 pacjentów wykazano istotny statystycznie wzrost parametru FEV<sub>1</sub> oraz redukcję objętości defektu wentylacji płuc (TDV) w okresie leczenia wynoszącym 4 tygodnie.

Wyniki randomizowanego badania klinicznego o akronimie KONNECTION [11]-[15] wykazały z kolei, że zastosowanie iwakaftoru przez okres 8 tygodni u pacjentów z mutacjami typu bramującego, innymi niż mutacja G551D (mutacje takie jak: G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D) na co najmniej jednym allelu genu *CFTR* również wiąże się z uzyskaniem istotnych klinicznie oraz statystycznie korzyści klinicznych w odniesieniu do poprawy funkcji płuc tj. wzrostu parametru FEV<sub>1</sub>, poprawy stanu odżywienia definiowanego wzrostem bezwzględnej masy ciała oraz wskaźnika masy ciała – BMI, poprawy jakości życia w zakresie redukcji nasilenia objawów ze strony układu oddechowego, a także redukcji stężenia chlorków w pocie względem placebo.

Populacja pacjentów z mutacjami typu bramującego analizowana w ww. badaniach RCT III fazy charakteryzowała się najwyższym stopniem ryzyka progresji choroby – średnia wieku chorych z badań o akronimach STRIVE [3]-[6], ENVISION [7]-[8] oraz KONNECTION [11]-[15] wynosiła 21,4 lata, a wśród chorych w wieku postpubertalnym obserwuje się największą częstość pogorszeń funkcji płuc, co stanowi kluczowy i negatywny czynnik predykcyjny w zakresie przeżywalności [57].

Jak podkreślono w opracowaniu [57] badania kliniczne oraz standardy terapeutyczne praktyki klinicznej wykazały, że leczenie mukolityczne może wiązać się z uzyskaniem pewnych korzyści w zakresie wzrostu wartości FEV<sub>1</sub>, jakkolwiek w wyniku takiej terapii nie wykazano wyraźnej i istotnej statystycznie poprawy w zakresie nasilenia objawów ze strony układu oddechowego ocenianych według kwestionariusza CFQ-R. W wyniku antybiotykoterapii za pomocą aztreonamu u pacjentów z infekcją płuc o etiologii *P.aeruginosa* obserwowano poprawę w zakresie redukcji objawów płucnych według skali CFQ-R, niemniej poprawa ta była krótkotrwała. W przeciwieństwie do leków stosowanych dotychczas jedynie w objawowym leczeniu mukowiscydozy, terapia iwakaftorem wiąże się z istotną statystycznie i klinicznie poprawą w zakresie nasilenia objawów oskrzelowo-płucnych ocenianych według CFQ-R, co udokumentowano w badaniach STRIVE oraz KONNECTION. Mimo, że 6-punktowa poprawa raportowana w populacji pediatrycznej analizowanej w badaniu ENVISION nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej, była jednak istotna z klinicznego punktu widzenia. W uwzględnionym opracowaniu wtórnym [57] zaznaczono również, że żadna aktualnie dostępna i stosowana terapia nie wpływa na znamieny wzrost bezwzględnej masy ciała lub wskaźnika masy ciała – BMI, w takim stopniu jaki obserwowano w wyniku zastosowania iwakaftoru w badaniach STRIVE, ENVISION oraz

## KONNECTION.

W opisanych powyżej badaniach RCT uwzględniono pacjentów z umiarkowanie upośledzoną funkcją płuc tj. z wartościami FEV<sub>1</sub> wynoszącymi od 40% do 90% wartości należnej lub nawet do 105% wartości należnej w przypadku dzieci. W jednym z badań II fazy [9]-[10] włączonych do niniejszej analizy oceniano także skuteczność kliniczną iwakaftoru u chorych z mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR* i prawidłowymi wynikami badań spirometrycznych tj. wartościami FEV<sub>1</sub> znajdującymi się w granicach normy (>90% wartości należnej). W badaniu tym również wykazano istotną statystycznie przewagę iwakaftoru względem placebo w zakresie wzrostu parametru FEV<sub>1</sub>, a także redukcji stężenia chlorków w pocie w okresie leczenia wynoszącym 4 tygodnie.

Efekty kliniczne stosowania iwakaftoru u ciężko chorych pacjentów z dużym upośledzeniem funkcji płuc tj. z wartościami FEV<sub>1</sub> mniejszymi niż 30-40% wartości należnej, z częstymi i nasilonymi zaostrzeniami objawów płucnych lub/i oczekujących na przeszczep płuc, którzy nie kwalifikowali się do udziału w randomizowanych badaniach klinicznych, analizowano w ramach tzw. programów rozszerzonego dostępu (ang. *compassionate use programme*) realizowanych m.in. w Wielkiej Brytanii, Irlandii, Niemczech lub Australii. Dostępne są także raporty przypadków opisujące pacjentów z ciężko nasilonymi objawami płucnymi w przebiegu mukowiscydozy, którzy rozpoczęli terapię iwakaftorem. Obserwowane wyniki wskazują na istotne, szybko występujące i utrzymujące się efekty terapeutyczne iwakaftoru także w populacji pacjentów o ciężkim przebiegu choroby [30], [31], [33], [34], [35], [36], [38]. U pacjentów tych terapia analizowanym preparatem wiązała się z istotną klinicznie poprawą stanu zdrowia, zmniejszeniem częstości incydentów zaostrzeń choroby i hospitalizacji, a ostatecznie u części chorych, także odroczeniem decyzji o konieczności przeszczepu płuc.

Wyniki badań obserwacyjnych [24]-[25], [26]-[27], [28], [29], [32] również wskazują na efektywność kliniczną iwakaftoru u chorych z potwierdzoną mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR* oraz umiarkowanie nasilonym przebiegiem mukowiscydozy. W analizowanych badaniach u pacjentów odnotowano istotną klinicznie i statystycznie poprawę funkcji płuc mierzonej za pomocą parametrów FEV<sub>1</sub> oraz FVC, a także redukcję stężenia chlorków w pocie, wzrost masy ciała/ wskaźnika BMI i poprawę jakości życia oraz mniejsze ryzyko konieczności zastosowania antybiotykoterapii względem wartości wstępnych sprzed rozpoczęcia leczenia oraz dobrą tolerancję iwakaftoru. Dodatkowo, wyniki badania [29] wskazały, że iwakaftor wykazuje korzystny efekt w przypadku przewlekłych stanów zapalnych zatok występujących w przebiegu mukowiscydozy. Powyższe wyniki wskazują, że wyniki uzyskiwane przez chorych leczonych iwakaftorem w ramach praktyki klinicznej powinny być porównywalne do tych otrzymanych w randomizowanych badaniach klinicznych.

W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa wyniki badań z zastosowaniem iwakaftoru u pacjentów z mukowiscydozą wskazują na jego dobrą tolerancję. Według danych zebranych z randomizowanych badań klinicznych III fazy, do najczęściej występujących działań niepożądanych zgłaszanych przez pacjentów otrzymujących iwakaftor należały: ból brzucha (15,6% w porównaniu), biegunka (12,8%), zawroty głowy (9,2%), wysypka (12,8%), reakcje ze strony górnych dróg oddechowych, w tym zakażenie górnych dróg oddechowych, niedrożność nosa, zaczerwienienie gardła, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, niedrożność zatok oraz zapalenie jamy nosowo-gardłowej (63,3%), ból głowy (23,9%) oraz obecność bakterii w płwocinie (7,3%) [51], [52]. Ponadto, blisko 15% działań niepożądanych raportowanych w trakcie stosowania iwakaftoru w praktyce klinicznej dotyczyło wystąpienia wysypki skórnej (żaden przypadek wysypki nie był określony jako ciężki). Dodatkowo, 7% zgłaszanych działań niepożądanych dotyczyło zawrotów głowy oraz omdleń, które również nie miały ciężkiego nasilenia. Działaniem niepożądanym, które stanowiło 20% wszystkich zgłaszanych przypadków był ból głowy [53]. Działania niepożądane obserwowane w trakcie długotrwałej terapii iwakaftorem charakteryzowały się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem oraz ustępowały w czasie trwania badania [18]-[23].

Odnalezione w ramach przeglądu medycznych baz danych badania kliniczne II fazy [1]-[2], [9]-[10] oraz badania III fazy [3]-[6], [7]-[8], [11]-[15] były badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA według klasyfikacji doniesień naukowych) oraz podwójnym zamaskowaniem, typu *superiority*. Wyżej wymienione badania RCT uzyskały 3-4 punkty w 5-stopniowej skali Jadad, tj. badanie [1]-[2] uzyskało 4 punkty, a badania [3]-[6], [7]-[8], [9]-[10] oraz [11]-[15] – 3 punkty w skali Jadad, głównie ze względu na brak opisu lub/ i zastosowanie niewłaściwych metod zamaskowania lub randomizacji. Zidentyfikowane badanie kliniczne II fazy [16]-[17] było przeprowadzone z grupą kontrolną (placebo) oraz pojedynczym zamaskowaniem (w 1. części badania), niemniej na podstawie dostępnych abstraktów (brak pełnego tekstu) nie jest możliwe stwierdzenie czy było ono również badaniem randomizowanym, stąd też ocena wiarygodności ww. badania w skali Jadad jest niemożliwa do oszacowania. Wiarygodność kliniczno-kontrolnego badania retrospektywnego [30] w skali NOS określono jako wysoką. W skali GRADE jakość/ poziom dowodów naukowych w skali GRADE z badań RCT II i III fazy określono jako wysoki (w stopniu A według trzystopniowej skali A-B-C) ze względu na zastosowanie randomizacji oraz wielośrodkowy charakter badań. Jakość wyników raportowanych w ww. badaniach RCT również została oceniona wysoko. Poziom dowodów naukowych z badania kontrolowanego [16]-[17] oceniono jako średni ze względu na ograniczenia w metodyce badania eksperymentalnego (m.in. pojedyncze zamaskowanie). Poziom dowodów naukowych z badań nierandomizowanych tj. pięciu badań prospektywnych bez grupy kontrolnej [18]-[23], [24]-[25], [26]-[27], [28], [29], a także trzech badań retrospektywnych [30], [31], [32] oceniono jako średni (stopień B), niemniej ich jakość metodologiczną oraz jakość wyników określono jako niską. Jakość dowodów naukowych przedstawionych w opisach/ raportach przypadków została określona jako niska.

Oceniana w ramach niniejszej analizy populacja chorych na mukowiscydozę obejmowała przede wszystkim pacjentów z mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*, co stanowiło pierwotne wskazanie rejestracyjne do stosowania produktu leczniczego Kalydeco® w krajach Unii Europejskiej [51]. Dodatkowo, w analizie uwzględniono również najnowsze badanie kliniczne (o akronimie KONNECTION), do którego włączono pacjentów będących nosicielami mutacji bramkujących (klasa III) innych niż G551D, tj. mutacji typu: G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*. Aktualnie, chorzy z potwierdzoną obecnością ww. mutacji uwzględnieni zostali we wskazaniu rejestracyjnym dla analizowanego produktu leczniczego w USA [54]. Skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa iwakaftoru oceniano także w populacjach pacjentów zróżnicowanych pod względem stopnia nasilenia choroby; randomizowane badania kliniczne uwzględniały jak dotąd tylko pacjentów z łagodnie lub umiarkowanie nasilonymi objawami płucnymi w przebiegu mukowiscydozy ( $FEV_1 >40\%$  wartości należnej), niemniej w analizie przedstawiono również wyniki retrospektywnych badań obserwacyjnych, jak i opisy/ raporty przypadków dotyczące efektów zastosowania iwakaftoru u ciężiej chorych pacjentów, u których wartości  $FEV_1$  wynosiły poniżej 40% lub nawet 30% wartości należnej, z częstymi i nasilonymi zaostrzeniami objawów płucnych lub/i oczekujących na przeszczep płuc. Ponadto, efektywność kliniczną iwakaftoru analizowano zarówno u chorych dorosłych i młodzieży, jak i w populacji pediatrycznej tj. u dzieci w wieku powyżej 6. roku życia.

**Można zatem uznać, że populacja oceniana w badaniach włączonych do niniejszej analizy odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania iwakaftoru w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić bardzo wysoko.**

Schemat dawkowania iwakaftoru zastosowany w uwzględnionych badaniach klinicznych był zgodny z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kalydeco® [51]. Iwakaftor w dawce 150 mg co 12 godzin podawano pacjentom włączonym do badań randomizowanych, obserwacyjnych oraz przedstawionym w raportach przypadków. Ponadto, w badaniu II fazy typu *dose-ranging* [1]-[2] oceniano efekty farmakodynamiczne oraz kliniczne różnych dawek analizowanego preparatu; 25 mg, 75 mg, 150 mg oraz 250 mg, podawanych co 12 godzin. **Zatem, reprezentatywność interwencji również była wysoka, ze względu na testowanie efektywności klinicznej zalecanej dawki preparatu, zgodnie z rejestracją do stosowania w analizowanym wskazaniu klinicznym.**

Na podstawie powyższych informacji można więc stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionej próbie klinicznej jest duże, ze względu na stosunkowo wysoką reprezentatywność populacji i interwencji.

W badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania oceniano istotne klinicznie punkty końcowe oraz ich surogaty (przyjęte w praktyce klinicznej, których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej), takie jak m.in.: zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń płucnych, w tym epizodów zaostrzeń wymagających hospitalizacji lub/i antybiotykoterapii, poprawa funkcji płuc mierzona wzrostem wartości  $FEV_1$  (rzadziej - FVC lub redukcją objętości defektów wentylacji - TDV), poprawa jakości życia oceniana w kontekście zmniejszenia nasilenia objawów ze strony układu oddechowego (według kwestionariusza CFQ-R), poprawa stanu odżywienia mierzona wzrostem bezwzględnej masy ciała lub/i wskaźnika BMI, a także zmiany stężenia chlorków w pocie będące odzwierciedleniem oddziaływania leku na funkcjonowanie/aktywność kanału jonowego (chlorkowego) budowanego przez białko CFTR.

Progresywna utrata funkcji płuc stanowi podstawową i najbardziej istotną klinicznie manifestację mukowiscydozy, a obniżenie wartości  $FEV_1$  związane jest ze wzrostem ryzyka zgonu; zmiany parametru  $FEV_1$  stanowią więc istotny punkt końcowy dla oszacowania efektywności klinicznej nowych terapii u chorych z mukowiscydozą [3]. Ocena zmian parametru  $FEV_1$  została także wykorzystana w pilotażowym badaniu Nick i wsp. 2014, zaprojektowanym w celu oceny przydatności nowych metod pozwalających na identyfikację pacjentów z mukowiscydozą (na podstawie ich fenotypu klinicznego zgodnego ze szczątkową aktywnością białka CFTR), którzy mogą odnieść korzyści z terapii iwakaftorem. Było to badanie podwójnie zaślepienie, wielokrotnie zrandomizowane, kontrolowane placebo, przeprowadzone w układzie krzyżowym. W pierwszym etapie badanie miało charakter zamknięty, natomiast drugi etap stanowiła przedłużona faza otwarta. W badaniu wzięło udział 24. pacjentów (wiek  $\geq 12$  lat, potwierdzona szczątkowa aktywność białka CFTR,  $FEV_1 \geq 40\%$ ), u których zidentyfikowano 14. różnych mutacji w genie kodującym białko CFTR. Pacjenci otrzymywali iwakaftor (150 mg) co 12 godzin przez 14 dni, a przez następne 14 dni placebo (co 12 h), lub stosowano ten sam schemat, ale w odwróconej kolejności. Uzyskane przez Nick i wsp. 2014 wyniki dostarczają informacji, które mogą zostać wykorzystane w przyszłości do udoskonalenia metod identyfikacji pacjentów z rzadkimi mutacjami genu kodującego białko CFTR (u których leczenie iwakaftorem może przynieść korzyści), a także do oceny indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie (opracowanie jest dostępne pod postacią abstraktu konferencyjnego stąd brak dostępu do konkretnych wyników liczbowych) [100].

Z kolei, zwiększenie stężenia chlorków w pocie również będące jednym z objawów mukowiscydozy i stanowiące jedno z kryterium rozpoznawania choroby ( $>60$  mmol/l) jest udokumentowanym i wykorzystywanym markerem oceny farmakodynamicznego oddziaływania iwakaftoru na funkcjonowanie białka CFTR [1], [66]. Mimo, że oznaczenie zmian stężenia chlorków w pocie jest użytecznym wskaźnikiem funkcjonowania białka budującego kanał jonowy, wyniki te mają ograniczoną wartość w zakresie oceny bezwzględnej skuteczności klinicznej zastosowanej terapii. Korelacja pomiędzy stopniem funkcjonowania białka CFTR, a stopniem polepszenia funkcji

oddechowych jest złożona, niemniej w badaniach klinicznych, jak i obserwacjach z praktyki klinicznej w wyniku leczenia iwakaftorem, nie wykazano istotnej zależności pomiędzy wskaźnikami poprawy funkcji płuc, a zmianami stężenia chlorków w pocie u analizowanych pacjentów [58], [66].

Należy jednocześnie podkreślić, że najnowsze badania wykazały zbliżony charakter upośledzenia aktywności białka CFTR w przypadku wszystkich analizowanych mutacji typu bramkującego, stąd też efekty terapeutyczne iwakaftoru w postaci ponad 10-krotnego wzrostu przepływu jonów chlorkowych w obrębie kanału białkowego, będą podobne u pacjentów z mutacją G551D, jak i jedną z 8 pozostałych ocenianych typów mutacji bramkujących w obrębie genu *CFTR* skutkujących upośledzonym funkcjonowaniem kanału jonowego. Mimo, że w badaniu o akronimie KONNECTION efekty zastosowania iwakaftoru różniły się w obrębie poszczególnych mutacji *non-G551D*, a liczba pacjentów z określonym genotypem była relatywnie mała, postuluje się, że skuteczność kliniczna iwakaftoru w tej subpopulacji chorych jest co najmniej tak duża, jak w przypadku leczenia pacjentów z mutacją G551D, co zostało już wcześniej udokumentowane w ramach wiarygodnych badań klinicznych [58].

Na zakończenie należy dodać, że najnowsze brytyjskie wytyczne praktyki klinicznej opracowane w 2014 roku przez ekspertów z tzw. *Paediatric Cystic Fibrosis Team* rekomendują leczenie iwakaftorem w ramach specjalistycznego programu zdrowotnego [114], podobnie amerykańskie wytyczne z 2013 roku opracowane przez wielodyscyplinarny zespół ekspertów klinicznych z *Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee* we współpracy z organizacją *Cystic Fibrosis Foundation* [113] oraz wytyczne z 2014 roku opracowane przez *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* [115] zalecają leczenie iwakaftorem u chorych w wieku powyżej 6 lat z mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR* w celu poprawy funkcji płuc, jakości życia i redukcji ryzyka zaostrzeń choroby oskrzelowo-płucnej. Produkt leczniczy Kalydeco<sup>®</sup> został dopuszczony do obrotu w krajach Unii Europejskiej w 2012 roku, z tego względu polskie wytyczne dotyczące leczenia mukowiscydozy będące zaleceniami Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy z 2009 roku nie zawierają informacji dotyczących stosowania iwakaftoru [112].

Podsumowując, wyniki randomizowanych badań klinicznych, jak i obserwacje z praktyki klinicznej raportowane w badaniach retrospektywnych i opisach przypadków, uwzględniające pacjentów z mutacją typu bramkującego (klasa III) w obrębie genu *CFTR* tj. mutacją związaną najczęściej z wystąpieniem fenotypu choroby o ciężkim przebiegu, potwierdzają unikalne efekty terapeutyczne związane z zastosowaniem iwakaftoru w zróżnicowanej populacji chorych na mukowiscydozę.



## 11. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

### Ograniczenia analizy klinicznej

- ograniczeniem, które może wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków jest brak aktywnego komparatora, co jednak uwarunkowane jest możliwością tylko objawowego leczenia mukowiscydozy, z wyjątkiem terapii iwakaftorem będącym pierwszym dopuszczonym do obrotu preparatem oddziałującym na procesy stanowiące przyczynę rozwoju choroby,
- z wyjątkiem 1 badania RCT o akronimie KONNECTION [11]-[15], wszystkie uwzględnione w analizie publikacje odnosiły się do oceny efektywności klinicznej iwakaftoru u pacjentów z mutacją G551D na co najmniej 1 allelu genu *CFTR*; tylko w badaniu KONNECTION uwzględniono chorych z mutacjami bramkującymi (III klasa) typu *non-G551D*,
- wyniki z badań klinicznych o najwyższym poziomie wiarygodności uwzględniają pacjentów z upośledzoną funkcją płuc w stopniu łagodnym lub umiarkowanie nasilonym; dane dotyczące efektywności iwakaftoru u pacjentów z ciężko nasilonymi objawami choroby oskrzelowo-płucnej pochodzą z badań retrospektywnych oraz raportów przypadków charakteryzujących się niską wiarygodnością [30], [31], [33], [34], [35], [36], [38],
- ze względu na różnice dotyczące wieku pacjentów, wyjściowego nasilenia objawów w przebiegu choroby, w tym wyjściowego stopnia upośledzenia funkcji płuc, a także ze względu na różny okres leczenia/ obserwacji oraz układ badań, przeprowadzenie meta-analizy wyników raportowanych w badaniach RCT o akronimach Study 101 [1]-[2], STRIVE [3]-[6], ENVISION [7]-[8] oraz Davies i wsp., 2013 [9]-[10] było przeciwwskazane. Dodatkowo, agregacja danych z badań RCT III fazy tj. badania STRIVE lub ENVISION oraz badania KONNECTION [11]-[15] również była przeciwwskazana ze względu na różnice dotyczące rodzaju mutacji bramkującej w obrębie genu *CFTR* u analizowanych pacjentów,
- wyniki wtórnej analizy na podstawie danych z badań STRIVE oraz ENVISION dostępne są aktualnie (stan na : 02.12.2014) tylko w postaci abstraktów konferencyjnych [55]-[56],
- w badaniach o akronimach STRIVE [3]-[6] i KONNECTION [11]-[15] oraz w badaniu II fazy [1]-[2] przedstawiono niektóre dane dotyczące punktów końcowych zgodnych z projektem programu lekowego (odpowiedź na leczenie definiowana jako: spadek stężenia jonów chlorkowych w pocie poniżej 60 mmol/l lub spadek stężenia jonów chlorkowych o co najmniej 30% w odniesieniu do stanu przed leczeniem, a trwała poprawa funkcji płuc definiowana jako absolutne zwiększenie wartości FEV<sub>1</sub>% o co najmniej 5% w odniesieniu do stanu przed leczeniem) [111],
- w analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku: angielski, francuski, niemiecki i polski.

### **Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej**

- włączone do analizy badania uwzględniały relatywnie małą liczbę pacjentów, a w szczególności pacjentów pediatrycznych, co jednak uwarunkowane jest specyfiką choroby, mającej status choroby rzadkiej (mała liczebność porównywanych grup m.in. w badaniu o akronimie ENVISION [7]-[8] lub KONNECTION [11]-[15] wiązała się z brakiem możliwości uzyskania istotności statystycznej dla raportowanych różnic w odniesieniu do niektórych analizowanych punktów końcowych),
- w badaniu RCT II fazy typu *dose-ranging* o akronimie Study 101 [1]-[2] analizowano głównie surogaty, niemniej w odniesieniu do oceny klinicznie istotnych punktów końcowych wyniki raportowane w grupie pacjentów przyjmujących iwakaftor w dawce (rejestracyjnej) 150 mg co 12 godzin przedstawiono jako zmiany względem wartości wyjściowych, natomiast wyniki opisane jako różnica zmian między porównywanymi grupami (vs placebo) przedstawiono łącznie dla dawki 150 mg oraz 250 mg iwakaftoru,
- analiza mająca na celu porównanie efektów stosowania iwakaftoru u chorych biorących udział w otwartym badaniu PERSIST względem pacjentów będących homozygotami F508del (dane z rejestru chorych) nie została dotychczas (stan na: 02.12.2014) opublikowana w postaci pełnego tekstu,
- nieopublikowane dotychczas (grudzień 2014) badanie kliniczne II fazy [16]-[17] było przeprowadzone z grupą kontrolną otrzymującą placebo, niemniej na podstawie dostępnych abstraktów nie jest możliwe określenie czy jest to badanie randomizowane. Ponadto, pierwsza, kontrolowana część badania przeprowadzona z pojedynczym zamaskowaniem, trwała relatywnie krótko (4 tygodnie) i obejmowała jedynie 8 pacjentów (druga część badania trwająca 48 tygodni przeprowadzona została w sposób niezamaskowany),
- badania retrospektywne [30], [31], raport przypadków [33] oparte zostały na wynikach uzyskanych w trakcie zastosowania iwakaftoru w ramach programów rozszerzonego dostępu tj. przed dopuszczeniem preparatu do obrotu lub decyzją o finansowaniu terapii ze środków publicznych w danym kraju,
- wyniki badań obserwacyjnych dotyczące zastosowania iwakaftoru w realnej praktyce klinicznej, [26]-[27], [32] są aktualnie (stan na: 02.12.2014) dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych,
- za wyjątkiem badania kliniczno-kontrolnego [30], obserwacyjne badania prospektywne oraz retrospektywne były przeprowadzone bez grupy/ kohorty kontrolnej,
- długoterminowa ocena skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa iwakaftoru przedstawiona została w oparciu o badanie przeprowadzone bez grupy kontrolnej (PERSIST) [18]-[23], w przypadku którego kryterium włączenia pacjentów opierało się na wcześniejszym udziale w 2 badaniach RCT (STRIVE [3]-[6], ENVISION [7]-[8]),
- okres leczenia/ obserwacji w badaniach II fazy tj. badaniu Study 101 [1]-[2], Davies i wsp., 2013 [9]-[10], a także badaniu Altes i wsp., 2014 [16]-[17] był relatywnie krótki i wynosił 4 tygodnie

(niemniej skuteczność kliniczna iwakaftoru została wykazana),

- zastosowanie ograniczonej metody randomizacji (randomizacji blokowej) w badaniu RCT Davies i wsp., 2013 [9]-[10],
- brak opisu metody randomizacji w badaniach RCT: Study 101 [1]-[2], STRIVE [3]-[6], ENVISION [7]-[8] oraz KONNECTION [11]-[15],
- brak opisu metody zamaskowania w badaniach RCT: STRIVE [3]-[6], ENVISION [7]-[8] oraz KONNECTION [11]-[15],
- brak informacji dotyczącej randomizacji w kontrolowanym badaniu [16]-[17] i zastosowanie pojedynczego zamaskowania,
- badania cechowała umiarkowana wiarygodność; 3-4 punkty w skali *Jadad*.

Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do bieżącej analizy, co więcej wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią jedyne dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej technologii wnioskowanej.

## 12. WNIOSKI KOŃCOWE

A. Wyniki badania klinicznego II fazy typu *dose-ranging* [1]-[2] wykazały, że w porównaniu do placebo iwakaftor stosowany w dawce 150 mg/2x dobę przez okres 14-18 dni w istotny statystycznie sposób wpływa na redukcję stężenia chlorków w pocie u chorych dorosłych z mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*.

Wyniki randomizowanych badań klinicznych III fazy o akronimach STRIVE [3]-[6] oraz ENVISION [7]-[8] raportowane dla 48 tygodniowego okresu leczenia wykazały istotną statystycznie i klinicznie przewagę iwakaftoru względem placebo w odniesieniu do poprawy funkcji płuc mierzonej wzrostem wartości FEV<sub>1</sub>, poprawy stanu odżywienia definiowanego jako wzrost masy ciała, a także w zakresie redukcji stężenia chlorków w pocie, zarówno u chorych dorosłych, jak i pacjentów pediatrycznych powyżej 6. roku życia z mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR* oraz upośledzeniem funkcji płuc w stopniu umiarkowanym. Ponadto, zastosowanie iwakaftoru wiązało się z istotną statystycznie poprawą jakości życia ocenianą według kwestionariusza CFQ-R w kontekście zmniejszenia nasilenia objawów ze strony układu oddechowego u pacjentów powyżej 12. roku życia. W przypadku dzieci w wieku od 6 do 11 lat, obserwowana różnica zmian w zakresie oceny jakości życia była istotna z klinicznego punktu widzenia, jakkolwiek nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. Wykazano ponadto, że terapia iwakaftorem istotnie statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia zaostrzeń objawów płucnych, a także znamienne skraca czas ich trwania u chorych dorosłych oraz młodzieży od 12. roku życia.

Wyniki badania RCT II fazy [9]-[10] uwzględniającego pacjentów z mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR* oraz wynikami spirometrycznymi w granicach normy (zachowaną funkcją płuc), również wskazały na istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść terapii iwakaftorem, w odniesieniu do wzrostu parametru FEV<sub>1</sub>, wskaźnika LCI oraz redukcji stężenia chlorków w pocie w okresie leczenia wynoszącym 4 tygodnie.

Tabela 25. Zestawienie wyników badań RCT dotyczących skuteczności klinicznej iwakaftoru względem placebo w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów z mutacją typu G551D.

Badanie [Ref.]	Punkt końcowy	Różnica zmian/ RR [95% CI]	Wartość p	Komentarz
STRIVE [3]-[6] 48 tygodni	Średnia bezwzględna zmiana wartości FEV <sub>1</sub> [punkty procentowe]	10,5 [8,5; 12,5]	<0,0001	Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść iwakaftoru
	Średnia bezwzględna zmiana wartości FEV <sub>1</sub> [litry]	0,4 [0,3; 0,4]	<0,0001	
	Średnia względna zmiana wartości FEV <sub>1</sub> [%]	16,8 [13,5; 20,1]	<0,0001	
	Średnia bezwzględna zmiana nasilenia objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R	8,6 [bd]	<0,0001	
	Średnia bezwzględna zmiana punktowej oceny jakości życia według kwestionariusza EQ-5D	+0,018 [0,002; 0,035]	0,0305	
	Średnia bezwzględna zmiana masy ciała [kg]	2,7 [1,3; 4,1]	<0,0001	
	Średnia bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie [mmol/l]	-48,1 [-51,5; -44,7]	<0,0001	
	Zaostrzenie objawów płucnych [n, %]	RR=0,60 [0,41; 0,85]	0,0003	
	Zaostrzenie objawów płucnych wymagające hospitalizacji [n, %]	RR=0,45 [0,24; 0,84]	<0,05	
	Średni czas trwania zaostrzenia objawów płucnych [dni]	-	0,0007	
ENVISION [7]-[8] 48 tygodni	Średnia bezwzględna zmiana wartości FEV <sub>1</sub> [punkty procentowe]	10,0 [4,5; 15,5]	0,0006	Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść iwakaftoru
	Średnia bezwzględna zmiana wartości FEV <sub>1</sub> [litry]	0,2 [0,089; 0,311]	0,0007	
	Średnia względna zmiana wartości FEV <sub>1</sub> [%]	12,8	0,0005	
	Średnia bezwzględna zmiana masy ciała [kg]	2,8 [1,3; 4,2]	0,0002	
	Średnia bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie [mmol/l]	-53,5 [-60,9; -46,0]	<0,0001	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami
	Średnia bezwzględna zmiana nasilenia objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (dzieci)	5,1 [-1,6; 11,8]	0,1354	
Davies 2013 [9]-[10] 4 tygodnie	Średnia zmiana wartości parametru LCI	-2,07 [-2,98; -1,15]	0,0004	Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść iwakaftoru
	Średnia zmiana wartości FEV <sub>1</sub> [punkty procentowe]	7,01 [1,80; 12,21]	0,0117	
	Średnia zmiana stężenia chlorków w pocie [mmol/l]	-45,85 [-53,54; -38,16]	<0,0001	
	Średnia zmiana nasilenia objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R	3,99 [-5,32; 1,33]	0,3796	Brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Wyniki kontrolowanego badania II fazy [16]-[17] wskazały, że podawanie iwakaftoru u pacjentów z mutacją G551D genu *CFTR* oraz  $FEV_1 \geq 40\%$  przez okres 4 tygodni wiązało się ze znamiennej redukcją objętości defektu wentylacji płuc (TDV), co korelowało z istotną poprawą funkcji płuc mierzoną wzrostem wartości  $FEV_1$ .

B. Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa stosowania iwakaftoru w leczeniu mukowiscydozy wskazała na bardzo dobry profil bezpieczeństwa analizowanego preparatu, w stopniu porównywalnym do placebo, zarówno u chorych dorosłych, jak i w przypadku pacjentów pediatrycznych. Poza bólem głowy, większość obserwowanych działań niepożądanych dotyczyła funkcjonowania układu oddechowego (kaszel, infekcje w obrębie górnych dróg oddechowych, gardła, jamy nosowej itp.), niemniej działania te miały łagodny lub umiarkowanie nasilony oraz przejściowy charakter.

**Tabela 26. Zestawienie wyników badań RCT dotyczących bezpieczeństwa stosowania iwakaftoru względem placebo w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów z mutacją G551D.**

[Ref.]	Punkt końcowy	Ryzyko względne; RR/ Peto OR [95% CI]	Wartość p	Komentarz
<b>STRIVE</b> [3]-[6] 48 tygodni	Jakiegokolwiek działania niepożądane	0,99 [0,94; 1,05]	>0,05	Brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami
	Jakiegokolwiek działania niepożądane związane z leczeniem	1,11 [0,79; 1,56]	>0,05	
	Ciężkie (ang. <i>serious</i> ) działania niepożądane	0,57 [0,36; 0,89]	<0,05	Istotna statystycznie różnica pomiędzy grupami na korzyść iwakaftoru
	Ciężkie (ang. <i>serious</i> ) działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	1,88 [0,53; 6,70]	>0,05	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami
	Działania niepożądane prowadzące do zaburzenia schematu leczenia	2,07 [0,79; 5,51]	>0,05	
	Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem i prowadzące do zaburzenia schematu leczenia	1,41 [0,29; 6,93]	>0,05	
	Działania niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia	0,23 [0,04; 1,52]	>0,05	
	Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem i prowadzące do zaprzestania leczenia	0,47 [0,06; 3,53]	>0,05	
<b>ENVISION</b> [7]-[8] 48 tygodni	Jakiegokolwiek działania niepożądane	1,04 [0,87; 1,21]	>0,05	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami
	Ciężkie (ang. <i>serious</i> ) działania niepożądane	0,83 [0,30; 2,29]	>0,05	
	Działania niepożądane prowadzące do zaburzenia schematu leczenia	0,33 [0,05; 2,17]	>0,05	
	Działania niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia	Peto OR=0,135 [0,003; 6,82]	>0,05	
<b>Davies 2013</b> [9]-[10] 4 tygodnie	Co najmniej 1 działanie niepożądane	0,91 [0,60; 1,36]	>0,05	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami
	Co najmniej 1 ciężkie (ang. <i>serious</i> ) działanie niepożądane	2,11 [0,30; 15,41]	>0,05	
	Działania niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia	Peto OR=7,81 [0,16; 394,22]	>0,05	

C. Wyniki randomizowanego badania III fazy o akronimie KONNECTION [11]-[15] potwierdziły wysoką skuteczność iwakaftoru w leczeniu mukowiscydozy także u chorych w wieku powyżej 6. roku życia będących nosicielami mutacji bramkujących innych niż mutacja G551D tj. z mutacjami takimi jak: G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*. W wyniku stosowania iwakaftoru przez okres 8 tygodni raportowano istotną statystycznie i klinicznie poprawę funkcji płuc tj. wzrost wartości FEV<sub>1</sub>, poprawę jakości życia mierzoną stopniem redukcji nasilenia objawów płucnych (kwestionariusz CFQ-R), wzrost bezwzględnej masy ciała oraz wskaźnika BMI, a także redukcję stężenia chlorków w pocie w bezpośrednim porównaniu do placebo. W zakresie ryzyka wystąpienia zaostrzeń objawów płucnych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, co uwarunkowane było małą liczbą pacjentów włączonych do badania, małą liczbą analizowanych zdarzeń oraz relatywnie krótkim okresem obserwacji.

Tabela 27. Zestawienie wyników badania RCT dotyczącego skuteczności klinicznej iwakaftoru względem placebo w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów z mutacją bramkującą *non-G551D* (dane z referencji [12]).

[Ref.]	Punkt końcowy	Różnica zmian/ RB/ RR [95% CI]	Wartość p	Komentarz
KONNECTION [11]-[15] 8 tygodni	Średnia bezwzględna zmiana wartości FEV <sub>1</sub> [%]	13,76 [9,94; 17,57]	<0,0001	Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść iwakaftoru
	Średnia bezwzględna zmiana nasilenia objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R	12,83 [6,71; 18,94]	<0,0001	
	Średnia bezwzględna zmiana masy ciała [kg]	1,67 [0,71; 2,62]	0,0007	
	Średnia bezwzględna zmiana wskaźnika masy ciała; BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	0,66 [0,34; 0,99]	<0,0001	
	Średnia bezwzględna zmiana wskaźnika masy ciała dostosowanego do wieku; BMI <i>z-score</i> [punkty]	0,28 [0,12; 0,45]	0,0010	
	Średnia bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie [mmol/l]	-49,63 [-57,79; -41,47]	<0,0001	
	Odpowiedź na leczenie - wzrost parametru FEV <sub>1</sub> ≥5% względem wartości wyjściowej	RB=17,53 [3,31; 100,94]	<0,05	
	Odpowiedź na leczenie - redukcja stężenia chlorków w pocie ≥5% względem wartości wyjściowych	RB=1,79 [1,29; 2,64]	<0,05	
	Odpowiedź na leczenie - co najmniej 4-punktowa poprawa w ocenie nasilenia objawów płucnych według CFQ-R	RB=2,48 [1,52; 4,33]	<0,05	
	Zaostrzenie objawów płucnych; liczba pacjentów [n, %]	RR=1,10 [0,48; 2,49]	>0,05	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami

D. Wyniki oceny profilu bezpieczeństwa iwakaftoru dokonanej w ramach badania o akronimie KONNECTION [11]-[15] zbieżne były z obserwacjami z wcześniejszych badań RCT [3]-[6], [7]-[8]. Raportowane wyniki potwierdziły bardzo dobrą tolerancję iwakaftoru u pacjentów z wieku powyżej 6. roku życia z mutacjami typu *non-G551D*.

**Tabela 28. Zestawienie wyników badań RCT dotyczących bezpieczeństwa stosowania iwakaftoru względem placebo w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów z mutacją bramkującą *non-G551D*.**

[Ref.]	Punkt końcowy	Ryzyko względne; RR/ Peto OR [95% CI]	Wartość p	Komentarz
KONNECTION [11]-[15] 8 tygodni	Jakiegokolwiek działania niepożądane	0,88 [0,68; 1,12]	>0,05	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.
	Działania niepożądane o łagodnym nasileniu	1,66 [0,90; 3,16]	>0,05	
	Działania niepożądane o umiarkowanym nasileniu	0,52 [0,24; 1,13]	>0,05	
	Działania niepożądane o poważnym nasileniu	0,49 [0,17; 1,39]	>0,05	
	Jakiegokolwiek działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	1,95 [0,68; 5,71]	>0,05	
	Ciężkie działania niepożądane	0,56 [0,19; 1,64]	>0,05	
	Ciężkie działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	0,97 [0,10; 9,13]	>0,05	
	Działania niepożądane prowadzące do zaburzenia schematu leczenia	Peto OR=0,13 [0,003; 6,64]	>0,05	

E. Dodatkowa analiza przeprowadzona w oparciu o wyniki otwartego badania o akronimie PERSIST [18]-[23], będącego kontynuacją badań RCT o akronimach STRIVE [3]-[6] oraz ENVISION [7]-[8], a także 4 prospektywnych badań obserwacyjnych [24]-[25], [26]-[27], [28], [29] i retrospektywnego badania obserwacyjnego odnoszącego się do rzeczywistej praktyki klinicznej [32], w których uwzględniono pacjentów z umiarkowanie upośledzoną funkcją płuc, jak i wyniki 2 badań retrospektywnych [30], [31] oraz raporty przypadków [33], [34], [35], [36], [38] dotyczące pacjentów o ciężkim przebiegu choroby, potwierdziła wysoką skuteczność iwakaftoru w zróżnicowanej populacji chorych z mukowiscydozą, w tym także u pacjentów, którzy nie byli wcześniej uwzględnieni w badaniach RCT, z ciężko upośledzoną funkcją płuc lub/i oczekujących na przeszczep płuc. Wyniki długoterminowej obserwacji w ramach badania PERSIST wykazały bardzo dobrą tolerancję iwakaftoru i stałą lub wręcz zmniejszającą się w miarę trwania terapii częstość występowania określonych działań niepożądanych.

F. Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych są zbieżne z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie klinicznej, ponieważ uwzględnione opracowania wtórne [57], [58], [59], [60], [61], jak i zidentyfikowana analiza drugorzędowa [55]-[56] opierają się wyłącznie na pierwotnych badaniach klinicznych, które zostały uprzednio włączone i przedstawione w ramach bieżącej analizy.

**Podsumowując**, na podstawie wyników i wniosków z referencyjnych badań klinicznych należy stwierdzić, że iwakaftor jest preparatem o unikalnej skuteczności klinicznej w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów z mutacją G551D, lub innymi mutacjami bramkującymi typu: G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D na co najmniej 1 allelu genu *CFTR*, zarówno u pacjentów dorosłych, młodzieży, jak i dzieci powyżej 6. roku życia. Korzystne efekty kliniczne zastosowanej terapii obserwowane były już we wczesnym etapie leczenia, utrzymywały się przez długi okres obserwacji, niezależnie od wieku i płci pacjentów, ciężkości objawów czy wyjściowych wartości FEV<sub>1</sub>. Analizowany preparat wykazuje

---

istotne klinicznie i statystycznie efekty terapeutyczne, nie tylko u chorych z łagodnym lub umiarkowanym upośledzeniem funkcji płuc, ale także w przypadku pacjentów z ciężko nasilonymi objawami, u których zastosowana terapia wiązała się ze znamiennej poprawą stanu zdrowia, u niektórych wręcz w stopniu umożliwiającym odroczenie decyzji o konieczności przeszczepu płuc. Jednocześnie wykazano, że analizowany preparat charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, porównywalnym do placebo.



## 13. BIBLIOGRAFIA

### **A. Randomizowane badania kliniczne**

- [1] Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP i wsp. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. *N Engl J Med*. 2010; Nov 18;363(21):1991-2003.
- [2] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00457821>, wrzesień 2014.
- [3] Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG i wsp. VX08-770-102 Study Group. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011; Nov 3;365(18):1663-72.
- [4] Solem CT, Vera-LLonch M, Liu S, i wsp. Responsiveness of the EQ-5D index and visual analog scale to changes in lung function in patients with cystic fibrosis. *Value in Health* 2014; 17:3(A178-).
- [5] Solem CT, Vera-LLonch M, Liu S, i wsp. Responsiveness of the EQ-5D index and visual analog scale to changes in lung function in patients with cystic fibrosis. Presented at the 19<sup>th</sup> Annual International ISPOR Meeting, Montréal, Canada, June 3<sup>rd</sup>, 2014.
- [6] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00909532>, grudzień 2014.
- [7] Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ i wsp. VX08-770-103 (ENVISION) Study Group. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; Jun 1;187(11):1219-25.
- [8] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00909727>, grudzień 2014.
- [9] Davies J, Sheridan H, Bell N i wsp. Assessment of clinical response to ivacaftor with lung clearance index in cystic fibrosis patients with a G551D-CFTR mutation and preserved spirometry: A randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2013; 1:8: 630-638.
- [10] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01262352>, grudzień 2014.
- [11] DeBoeck K, Paskavitz J, Chen X, Higgins M. Ivacaftor, a CFTR potentiator, in cystic fibrosis patients who have a non-G551D-CFTR gating mutation: phase 3, part 1 results [abstract]. *Pediatr Pulmonol*, 2013; 48: Suppl 36: 292 (A241) [Presented at 27th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Salt Lake City, Utah, October 17–19, 2013].
- [12] DeBoeck K. A Phase 3, Two-Part, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Crossover Study With an Open-label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a Non-G551D CFTR Gating Mutation. *Clinical Study Report. Protocol VX12-770-111*. 30 March 2014 (Draft 1).
- [13] DeBoeck K, Munck A, Walker S, i wsp. The effect of ivacaftor, a CFTR potentiator, in patients with cystic fibrosis and a non-G551D-CFTR gating mutation, the KONNECTION study. *J Cyst Fibros*. 2014; 13: Suppl. 2: S1. [37<sup>th</sup> European Cystic Fibrosis Society (ECFS) Conference, June 11-14, 2014, Gothenburg, Sweden; ECFS Abstract WS1.1.].
- [14] De Boeck K, Munck A, Walker S, I wsp. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and non-G551D gating mutation. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2014; 13 (6): 674–680.
- [15] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01614470>, grudzień 2014.
- [16] Altes T, Johnson M, Higgins M, i wsp. The effect of ivacaftor treatment on lung ventilation defects as measured by hyperpolarized helium-3 MRI, on patients with cystic fibrosis and a G551D-CFTR mutation. *J Cyst Fibros*. 2014; 13 Suppl. 2: S6. [37<sup>th</sup> European Cystic Fibrosis Society (ECFS) Conference, June 11-14, 2014, Gothenburg, Sweden; ECFS Abstract WS3.2.].
- [17] Altes T, Johnson MA, Miller GW i wsp. Hyperpolarized Gas MRI of ivacaftor therapy in subjects with cystic fibrosis who have the G551D-CFTR mutation [abstract]. *Journal of cystic fibrosis*, 2012; 11: Suppl 1 (S67). /*Pediatric pulmonology*, 2012; 47(S35): 291.

### **B. Badania o niższej wiarygodności**

#### Badania prospektywne, otwarte, bez grupy kontrolnej

- [18] McKone EF, Yen K, Davies JC. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who have the G551D CFTR Mutation. *J Cyst Fibros*. 2012; 11: Suppl. 1, S13.
- [19] McKone EF, Yen K, Davies JC. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who have the

- Gly551Asp- CFTR Mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST). *The Lancet Respiratory Medicine*, 2014; 2 (11): 902–910.
- [20] McKone E. Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and the CFTR-G551D Mutation. Presented at First Plenary Session of ISPOR 16TH EUROPEAN CONGRESS. Dublin, 2013.
- [21] Sawicki GS, McKone E, Pasta DJ, i wsp. The effect of ivacaftor on the rate of lung function decline in CF patients with a G551D-CFTR mutation. *J Cyst Fibros.* 2014; 13: Suppl. 2: S6.
- [22] Sawicki GS, McKone EF, Pasta DJ, i wsp. The effect of ivacaftor on the rate of lung function decline in CF patients with a G551D-CFTR mutation. Presented at 37<sup>th</sup> European Cystic Fibrosis Society Conference at Gothenburg, Sweden, June 12, 2014.
- [23] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01117012>, wrzesień 2014.
- [24] Rowe SM, Heltshe SL, Gonska T, i wsp. Results of the *G551D* observational study: the effect of ivacaftor in *G551D* patients following FDA approval. *Pediatr Pulmonol*, 2013; 48: Suppl 36: 278 (A206).
- [25] Rowe SM, Heltshe SL, Gonska T, i wsp. Clinical mechanism of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator ivacaftor in G551D-mediated cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(2): 175–184
- [26] Ronan NJ, O'Callaghan G, Harrison MJ, i wsp. Clinical outcomes of real world Kalydeco (CORK) study. *J Cyst Fibros*, 2014; 13:Suppl 2: S56.
- [27] Ronan NJ, O'Callaghan G, Harrison MJ, i wsp. Real World Sustained Efficacy, Tolerability And Satisfaction With Ivacaftor Use In A Single Adult Cystic Fibrosis Centre Cohort. B38. UPDATE IN ADULT CYSTIC FIBROSIS. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014; 189: A2850, [http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2014.189.1\\_MeetingAbstracts.A2850](http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2014.189.1_MeetingAbstracts.A2850), wrzesień 2014.
- [28] Sheikh SI, Long FR, McCoy KS i wsp. Computed tomography correlates with improvement with ivacaftor in cystic fibrosis patients with G551D mutation. *J Cyst Fibros.* 2014, Jul 19. pii: S1569-1993(14)00160-X. doi: 10.1016/j.jcf.2014.06.011. [Epub ahead of print].
- [29] Sheikh SI, Long FR, McCoy KS i wsp. Ivacaftor Improves Appearance of Sinus Disease on Computerized Tomography in Cystic Fibrosis Patients with G551D mutation. *Clin Otolaryngol.* 2014, Aug 22. doi: 10.1111/coa.12310. [Epub ahead of print].

#### Badania retrospektywne - w oparciu o programy rozszerzonego dostępu

- [30] Barry PJ, Plant BJ, Nair A, Bicknell S i wsp. Effects of Ivacaftor in cystic fibrosis patients carrying the G551D mutation with severe lung disease. *Chest.* 2014, Feb 13. doi: 10.1378/chest.13-2397.
- [31] Hebestreit H, Sauer-Heilborn A, Fischer R i wsp. Effects of ivacaftor on severely ill patients with cystic fibrosis carrying a G551D mutation. *J Cyst Fibros.* 2013 Dec;12(6):599-603.

#### Badanie retrospektywne

- [32] Hubert D, David V, Rault G, i wsp. Ivacaftor in French Patients with cystic fibrosis and a G551D mutation in the real world setting. North American Cystic Fibrosis Conference, October 16-19, 2013, abstract 226.

#### Opisy przypadków

- [33] Wood ME, Smith DJ, Reid DW i wsp. Ivacaftor in severe cystic fibrosis lung disease and a G551D mutation. *Respirology Case Reports*, 2013; 1(2): 52–54.
- [34] Harrison MJ, Murphy DM, Plant BJ. Ivacaftor in a G551D homozygote with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2013; Sep 26;369(13):1280-2.
- [35] Polenakovik HM, Sanville B. The use of ivacaftor in an adult with severe lung disease due to cystic fibrosis ( $\Delta F508/G551D$ ). *J Cyst Fibros.* 2013 Sep;12(5):530-1.
- [36] Hoare S, McEvoy S, McCarthy CJ i wsp. Ivacaftor imaging response in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Feb 15;189(4):484; <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201308-1433IM#.VA1QAqNvDtp>, wrzesień 2014.
- [37] Hayes D Jr, McCoy KS, Sheikh SI. Improvement of sinus disease in cystic fibrosis with ivacaftor therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014, Aug 15;190(4):468. doi: 10.1164/rccm.201403-0595IM; <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201403-0595IM#.VA1Lb6NvDtp>, wrzesień 2014.

- [38] McGarry ME, Nielson DW. Normalization of sweat chloride concentration and clinical improvement with ivacaftor in a patient with cystic fibrosis with mutation S549N. *Chest*. 2013 Oct;144(4):1376-8.

### C. Badania nieopublikowane

- [39] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01784419> (Short Term Effects of Ivacaftor in Non-G551D Cystic Fibrosis Patients), grudzień 2014.
- [40] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01705145> (A Phase 3, 2-Part, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 2 Through 5 Years of Age and Have a CFTR Gating Mutation), grudzień 2014.
- [41] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01946412> (A Phase 3, 2-Arm, Roll-Over Study to Evaluate the Long-term Safety and Pharmacodynamics of Ivacaftor Treatment in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis and a CFTR Gating Mutation), grudzień 2014.
- [42] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01937325> (Airway Infection, Inflammatory Markers and Exercise Capacity in Patients With Cystic Fibrosis and at Least One G551D Mutation Taking VX-770 (Ivacaftor), grudzień 2014.
- [43] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01707290> (A Phase 3, Two-Arm, Rollover Study to Evaluate the Safety of Long Term Ivacaftor Treatment in Subjects 6 Years of Age and Older With Cystic Fibrosis and a Non-G551D CFTR Mutation), grudzień 2014.
- [44] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01685801> (A Pilot Study Testing the Effect of Ivacaftor on Lung Function in Subjects With Cystic Fibrosis, Residual CFTR Function, and FEV1  $\geq$ 40% Predicted), grudzień 2014.
- [45] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02039986> (Effects of Ivacaftor (Kalydeco) Treatment Upon Insulin and Incretin Secretion in Patients With Cystic Fibrosis), grudzień 2014.
- [46] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01863238> (An Ocular Safety Study of Ivacaftor-Treated Pediatric Patients 11 Years of Age or Younger With Cystic Fibrosis), grudzień 2014.
- [47] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02141464> (Energy Balance and Weight Gain With Ivacaftor Treatment of CFTR Gating Mutations), grudzień 2014.
- [48] <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01549314> (Cystic Fibrosis Related Bone Disease: the Role of CFTR), wrzesień 2014,
- [49] <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01381289> (VX-770 Expanded Access Program (EAP)), grudzień 2014.
- [50] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02194881> (Ivacaftor in French Patients With Cystic Fibrosis and a G551D Mutation - Efficacy and Safety Results After the First Year of Treatment in the Real Life Setting), grudzień 2014.

### D. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

#### EMA

- [51] Charakterystyka Produktu Leczniczego Kalydeco®.
- [52] Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. Kalydeco®.
- [53] Kalydeco. Procedure No. EMEA/H/C/002494/ PSUV/0008. 05 September 2013. Period covered by the PSUR: 23-07-2012 – 23-01-2013.
- [54] Food and Drug Administration; KALYDECO® (ivacaftor) tablets, for oral use. Revised: 02/2014.

### E. Opracowania (badania) wtórne

- [55] Elborn S, Plant BJ, Konstan M i wsp. Lung function, weight, and sweat chloride responses in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation treated with ivacaftor: A secondary analysis [abstract]. *European Respiratory Journal*, 2013; 42: Suppl 57; 2442.
- [56] Plant BJ, Konstan M, Aherns R i wsp. Lung function, weight, and sweat chloride responses in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation treated with ivacaftor: A secondary analysis [abstract]. *Journal of cystic fibrosis*, 2013; 12: Suppl 1 (S62).
- [57] Ivacaftor (KALYDECO™) for the management of cystic fibrosis. Global Value Dossier. Version 1.0. June 2012.
- [58] Kalydeco for Cystic Fibrosis with Gating Mutations. Global Value Dossier v1. March 2014.

- [59] Whiting P, Al M, Burgers L i wsp. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2014;18(18).
- [60] Pettit RS. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-modifying medications: the future of cystic fibrosis treatment. *Ann Pharmacother*. 2012 Jul-Aug;46(7-8):1065-75.
- [61] Witzmann K. A. Clinical review. *New Drug Application #203,188 VX-770 (ivacaftor)*. 11/29/2011.

#### F. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej

- [62] Rowe SM, Liu B, Hill A i wsp. Optimizing Nasal Potential Difference Analysis for CFTR Modulator Development: Assessment of Ivacaftor in CF Subjects with the G551D-CFTR Mutation. *PLoS ONE*, 2013; 8:7: e66955.
- [63] Accurso FJ, Van Goor F, Zha J, Stone AJ i wsp. Sweat chloride as a biomarker of CFTR activity: proof of concept and ivacaftor clinical trial data. *J Cyst Fibros*. 2014 Mar;13(2):139-47.
- [64] Flume PA, Liou TG, Borowitz DS i wsp. VX 08-770-104 Study Group. Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Chest*. 2012; Sep;142(3):718-24.
- [65] Yarlagadda S, Zhang W, Penmatsa H i wsp. A young Hispanic with c.1646G>A mutation exhibits severe cystic fibrosis lung disease: is ivacaftor an option for therapy? *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; Oct 1;186(7):694-6.
- [66] Barry PJ, Jones AM, Webb AK, Horsley AR. Sweat chloride is not a useful marker of clinical response to Ivacaftor. *Thorax*. 2013 Nov 20. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204532.
- [67] Char JE, Wolfe MH, Cho HJ i wsp. A little CFTR goes a long way: CFTR-dependent sweat secretion from G551D and R117H-5T cystic fibrosis subjects taking ivacaftor. *PLoS One*. 2014 Feb 10; 9(2): e88564.
- [68] Bellin MD, Laguna T, Leschyshyn J i wsp. Insulin secretion improves in cystic fibrosis following ivacaftor correction of CFTR: a small pilot study. *Pediatr Diabetes*. 2013 Sep;14(6):417-21.
- [69] Grasemann H, Ratjen F, Solomon M. Aquagenic wrinkling of the palms in a patient with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2013 Dec 12;369(24):2362-3.
- [70] Accurso FJ, Ratjen F, Altes T i wsp. Effect of withdrawal of ivacaftor therapy on CFTR channel activity and lung function in patients with cystic fibrosis [abstract]. *Journal of cystic fibrosis*, 2013; 12: Suppl 1 (S62).
- [71] Borowitz D, Ramsey B, Dong Q i wsp. Measures of nutritional status in two Phase 3 trials of ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who have the G551D-CFTR mutation. *Journal of Cystic Fibrosis* 2012; 11: SUPPL. 1 (S13).
- [72] Quittner AL, Ramsey B, Dong Q i wsp. Patient-reported outcomes in Phase 3 trials of ivacaftor in subjects with CF who have the G551D-CFTR mutation. *Journal of Cystic Fibrosis* 2012; 11: SUPPL. 1 (S67).
- [73] Ramsey B, Dong Q, Yen K, Elborn J. Efficacy and safety of VX-770 in subjects with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation [abstract]. *Pediatric pulmonology*, 2011; 46: Suppl 34 (S34).
- [74] Griesse M, Ramsey B, Rodriguez S i wsp. Pulmonary exacerbations in a Phase 3 trial of ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who have the G551D-CFTR mutation [abstract]. *Journal of cystic fibrosis*, 2012; 11: Suppl 1 (S67).
- [75] Flume P, Wainwright CE, Tullis E i wsp. Pulmonary exacerbations in CF patients with the G551D-CFTR mutation treated with ivacaftor [abstract]. *Journal of cystic fibrosis*, 2013; 12: Suppl 1 (S63).
- [76] Elborn JS, Rodriguez S, Lubarsky B i wsp. Effect of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation who have baseline FEV<sub>1</sub> >90% of predicted [abstract]. *Pediatric pulmonology*, 2013; 48: Suppl 36 (298).
- [77] Davies JC, Sheridan H, Lee PS i wsp. Effect of ivacaftor on lung function in subjects with CF who have the G551D-CFTR mutation and mild lung disease: a comparison of lung clearance index (LCI) vs. spirometry [abstract]. *Journal of cystic fibrosis*, 2012; 11: Suppl 1 (S15).
- [78] Accurso FJ, Rowe SM, Durie PR i wsp. Interim results of phase 2a study of VX-770 to evaluate safety, pharmacokinetics, and biomarkers of CFTR activity in cystic fibrosis subjects with G551D [abstract]. *Pediatric pulmonology*, 2008; 43: Suppl 31 (S1).
- [79] Accurso F, Rowe SM, Durie PR i wsp. Improvement in sweat chloride concentration by the CFTR potentiator VX-770 in subjects with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation [abstract]. *Pediatric pulmonology*, 2009; 44: Suppl 32 (S32).
- [80] Donaldson S, Accurso F, Rowe S i wsp. Improved CFTR and lung function with VX-770, a novel investigational potentiator of CFTR, in subjects with the G551D-CFTR mutation [Abstract]. *European Respiratory Society Annual*

- Congress, Barcelona, Spain, September 18-22; 2010 [359].
- [81] Kotha K, Clancy JP. Ivacaftor treatment of cystic fibrosis patients with the G551D mutation: a review of the evidence. *Ther Adv Respir Dis*. 2013 Oct;7(5):288-96.
- [82] Deeks ED. Ivacaftor: a review of its use in patients with cystic fibrosis. *Drugs*. 2013 Sep;73(14):1595-604.
- [83] Sermet-Gaudelus I. Ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. *Eur Respir Rev*. 2013; 22: 127, 66–71.
- [84] Antoniu SA. Cystic fibrosis transmembrane regulator potentiators as promising cystic fibrosis therapies. *Expert Opin Investig Drugs*. 2011; Mar;20(3):423-5.
- [85] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ivacaftor – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. 10.2012.
- [86] Barry PJ, Plant BJ, Nair A, i wsp. UK and Ireland review of ivacaftor in severe CF: Impact on lung function and weight. *J Cyst Fibros*, 2013; 12: Suppl. 1, S15.
- [87] Barry PJ, Plant BJ, Simmonds NJ, i wsp. UK and Ireland review of ivacaftor in severe CF: Impact on hospitalisations and antibiotic use. *J Cyst Fibros*, 2013; 12: Suppl. 1, S62.
- [88] Moss RB, Flume PA, Elborn JS, i wsp. Ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis who have an R117H-CFTR mutation, the KONDUCT study [abstract]. *J Cyst Fibros*. 2014, 13: Suppl 2: S44.
- [89] Vreede CL, Berkhout MC, Sprij AJ, i wsp. Ivacaftor and sinonasal pathology in a cystic fibrosis patient with genotype deltaF508/S1215N. *J Cyst Fibros*. 2014, Aug 25. pii: S1569-1993(14)00174-X. doi: 10.1016/j.jcf.2014.07.013. [Epub ahead of print].
- [90] Hayes D Jr, McCoy KS, Sheikh SI. Resolution of Cystic Fibrosis-related Diabetes with Ivacaftor Therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014, Sep 1;190(5):590-1.
- [91] Horizon Scanning Centre. Ivacaftor (Kalydeco) for an additional 8 mutations in cystic fibrosis (licence extension). SUMMARY NIHR HSC ID: 9769. July 2014.
- [92] Wainwright CE. Ivacaftor for patients with cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med*. 2014, Aug 22:1-6.
- [93] Hayes Jr D, Long FR, McCoy KS, Sheikh SI. Improvement in Bronchiectasis on CT Imaging in a Pediatric Patient with Cystic Fibrosis on Ivacaftor Therapy. *Respiration*. 2014 Aug 21. [Epub ahead of print].
- [94] Hayes D Jr, Long FR, McCoy KS, Sheikh SI. CT Imaging of Pediatric Patients with Cystic Fibrosis on Ivacaftor Therapy. *Lung*. 2014 Aug 7. [Epub ahead of print].
- [95] Nick JA, Rodman D, Clair C I wsp. Effect of ivacaftor in patients with cystic fibrosis, residual CFTR function, and FEV1 40% of predicted, N-of-1 study. *Pediatric Pulmonology*, 2014; 49: Suppl 38: 285.
- [96] Elborn J, Wainwright CE, Ramsey B i wsp. Effect of lumacaftor in combination with ivacaftor in patients with cystic fibrosis who are homozygous for F508-DEL-CFTR: the TRAFFIC Study [abstract]. *Pediatric Pulmonology*, 2014; 49: Suppl 38: 304.
- [97] Boyle MP, Bell SC, Konstan MW i wsp. Supplementary Appendix to "A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: A phase 2 randomised controlled trial." [online]. *Lancet Respiratory Medicine*, 2014, 2 (7): 527–538.
- [98] Ramsey B, Boyle MP, Elborn J i wsp. Effect of lumacaftor in combination with ivacaftor in patients with cystic fibrosis who are homozygous for F508DEL-CFTR: TRANSPORT Study [abstract]. *Pediatric Pulmonology*, 2014; 49: Suppl 38: 305.
- [99] Boyle M, Bell SC, Konstan M i wsp. Lumacaftor, an investigational CFTR corrector, in combination with ivacaftor, a CFTR potentiator, in CF patients with the F508del-CFTR mutation: phase 2 interim analysis [abstract]. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2013, 12: Suppl.1: 14.
- [100] Nick JA, Rodman D, St. Clair C i wsp. Utilization of a nulln-of-1 null tudy design to test the effect of ivacaftor in CF patients with residual CFTR function and FEV(1) (greater-than or equal to) 40% of predicted. *Pediatric Pulmonology*, 2014, 49: (Suppl. 38): 188–189.

**G. Publikacje wykorzystane w części opisowej**

- [101] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych; [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl), wrzesień 2014.
- [102] Wytyczne Cochrane Collaboration, [www.cochrane.org](http://www.cochrane.org), wrzesień 2014.
- [103] <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625>, wrzesień 2014.
- [104] Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Kalydeco® opracowana przez Centrum HTA w Krakowie, sierpień 2014.
- [105] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996; 17:1-12.
- [106] Grabowski M, Filipiak KJ. Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008.
- [107] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008; 336 (7651): 995-998.
- [108] Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M i wsp. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004; 19:328(7454):1490.
- [109] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna*. 2008.
- [110] Lubamba B, Dhooghe B, Noel S, Leal T. Cystic fibrosis: Insight into CFTR pathophysiology and pharmacotherapy. *Clinical Biochemistry*, 2012; 45: 1132–1144.
- [111] Podmiot odpowiedzialny – Vertex Pharmaceuticals (U.K.) Limited. Propozycja program lekowego. 2014.
- [112] Walkowiak J, Pogorzelski A, Sands D i wsp. Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy 2009. *Standardy Medyczne/ Pediatria 2009*, tom 6: 352-378.
- [113] Mogayzel PJ, Nareckas ET, Robinson KA. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, Vol 187 (7): 680-689.
- [114] Clinical guidelines for the care of children with cystic fibrosis; 6<sup>th</sup> edition, 2014. Royal Brompton Hospital. [www.rbht.nhs.uk/childrencf](http://www.rbht.nhs.uk/childrencf).
- [115] Clancy JP, Johnson SG, Yee SW i wsp. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for ivacaftor therapy in the context of *CFTR* genotype. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2014; 95(6): 592-97.

## 14. SPIS TABEL I SCHEMATÓW

### Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo], dotyczących stosowania iwakaftoru (produkt leczniczy Kalydeco®) w leczeniu mukowiscydozy. ....	28
Tabela 2. Zestawienie randomizowanych badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej, do których włączono pacjentów z potwierdzoną mutacją G551D na co najmniej 1 allelu genu <i>CFTR</i> . ....	31
Tabela 3. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) iwakaftoru względem placebo; dane z referencji [1]. ....	34
Tabela 4. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) iwakaftoru względem placebo; dane z referencji [3] ( <i>Supplementary Appendix</i> ) oraz [57]. ....	36
Tabela 5. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) iwakaftoru względem placebo; wyniki dla 24- oraz 48-tygodniowego okresu leczenia (liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie); dane z referencji [3] ( <i>Supplementary Appendix</i> ). ....	37
Tabela 6. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) iwakaftoru względem placebo; wyniki dla 48-tygodniowego okresu leczenia (liczba zdarzeń); dane z referencji [3] ( <i>Supplementary Appendix</i> ). ....	38
Tabela 7. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) iwakaftoru względem placebo; wyniki dla 48-tygodniowego okresu leczenia; dane z referencji [3] ( <i>Supplementary Appendix</i> ). ....	38
Tabela 8. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) iwakaftoru względem placebo; dane z referencji [7] ( <i>Supplementary Appendix</i> ) oraz [57]. ....	40
Tabela 9. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) iwakaftoru względem placebo; dane z referencji [9]. ....	42
Tabela 10. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) iwakaftoru (wszystkie analizowane dawki) względem placebo; dane z referencji [1] ( <i>Supplementary Appendix</i> ). ....	44
Tabela 11. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) iwakaftoru względem placebo; dane z referencji [3], [57]. ....	45
Tabela 12. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) iwakaftoru względem placebo; dane z referencji [3] ( <i>Supplementary Appendix</i> ), [57]: działania niepożądane raportowane z częstością $\geq 10\%$ w każdej z grup. ....	46
Tabela 13. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) iwakaftoru względem placebo; dane z referencji [7]. ....	48
Tabela 14. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) iwakaftoru względem placebo; dane z referencji [7] ( <i>Supplementary Appendix</i> ), [57]: działania niepożądane raportowane z częstością $\geq 10\%$ w każdej z grup. ....	49
Tabela 15. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) iwakaftoru względem placebo; dane z referencji [9]. ....	50
Tabela 16. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) iwakaftoru względem placebo; dane z referencji [9]: działania niepożądane raportowane z częstością $\geq 10\%$ w obu grupach. ....	51
Tabela 17. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) iwakaftoru względem placebo; dane z referencji [12]. ....	54
Tabela 18. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) iwakaftoru względem placebo; dane z referencji [14]. ....	55
Tabela 19. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) iwakaftoru względem placebo; dane z referencji [12]. ....	58
Tabela 20. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) iwakaftoru względem placebo; dane z referencji [12]. ....	59
Tabela 21. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) iwakaftoru względem placebo; dane z referencji [12]: działania niepożądane raportowane z częstością $\geq 3\%$ w obu grupach. ....	60
Tabela 22. Działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów w wieku $\geq 6$ lat z mutacją <i>G551D</i> genu <i>CFTR</i> leczonych produktem Kalydeco® [51]. ....	71
Tabela 23. Działania niepożądane, które wystąpiły u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z mutacją <i>G551D</i> genu <i>CFTR</i> leczonych produktem Kalydeco® [51]. ....	73
Tabela 24. Wyniki drugorzędowej analizy w oparciu o badania RCT o akronimie STRIVE oraz ENVISION [56]. ....	78
Tabela 25. Zestawienie wyników badań RCT dotyczących skuteczności klinicznej iwakaftoru względem placebo w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów z mutacją typu G551D. ....	92
Tabela 26. Zestawienie wyników badań RCT dotyczących bezpieczeństwa stosowania iwakaftoru względem placebo w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów z mutacją G551D. ....	93
Tabela 27. Zestawienie wyników badania RCT dotyczącego skuteczności klinicznej iwakaftoru względem placebo w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów z mutacją bramkującą <i>non-G551D</i> (dane z referencji [12]). ....	94
Tabela 28. Zestawienie wyników badań RCT dotyczących bezpieczeństwa stosowania iwakaftoru względem placebo w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów z mutacją bramkującą <i>non-G551D</i> . ....	95
Tabela 29. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Kalydeco® (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów z mutacją <i>G551D</i> genu <i>CFTR</i> . ....	106
Tabela 30. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> , dla zastosowania produktu leczniczego Kalydeco® w leczeniu mukowiscydozy (data ostatniego wyszukiwania: 02.12.2014 rok). ....	107
Tabela 31. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania produktu leczniczego Kalydeco® (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy (data ostatniego wyszukiwania: 02.12.2014 rok). ....	109
Tabela 32. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania iwakaftoru (produkt leczniczy Kalydeco®) w leczeniu mukowiscydozy. ....	113
Tabela 33. Charakterystyka randomizowanych i nierandomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy. ....	114
Tabela 34. Charakterystyka populacji włączonej do badania Accurso i wsp., 2010 [1]-[2]. ....	122
Tabela 35. Charakterystyka populacji włączonej do badania Ramsey i wsp., 2011 (STRIVE) [3]-[6]. ....	122
Tabela 36. Charakterystyka populacji włączonej do badania Davies i wsp., 2013 (ENVISION) [7]-[8]. ....	123

Tabela 37. Charakterystyka populacji włączonej do badania Davies i wsp., 2013 [9]-[10].	124
Tabela 38. Charakterystyka populacji włączonej do badania De Boeck i wsp., 2013/2014 (KONNECTION) [11]-[15].	124
Tabela 39. Charakterystyka populacji włączonej do badania Altes i wsp., 2014 [16]-[17].	125
Tabela 40. Charakterystyka populacji włączonej do badania Rowe i wsp., 2013 (GOAL) [24]-[25].	126
Tabela 41. Charakterystyka populacji włączonej do badania Sheikh i wsp., 2014 [28].	127
Tabela 42. Charakterystyka populacji włączonej do badania Sheikh i wsp., 2014 [29].	127
Tabela 43. Charakterystyka populacji włączonej do badania Barry i wsp., 2014 [30].	127
Tabela 44. Charakterystyka populacji włączonej do badania Hebestreit i wsp., 2013 [31].	128
Tabela 45. Charakterystyka populacji włączonej do badania Hubert i wsp., 2013 [32].	128
Tabela 46. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania iwakaftoru (produkt leczniczy Kalydeco®) w leczeniu mukowiscydozy [39], [40], [41], [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48], [49], [50].	129
Tabela 47. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności [18]-[23], [24]-[25], [26]-[27], [28], [29], [30], [31], [32], [33], [34], [35], [36], [37], [38].	133
Tabela 48. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badania o akronimie Study 101 [1]-[2] i badania o akronimie STRIVE [3]-[6].	143
Tabela 49. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badania o akronimie ENVISION [7]-[8] i badania Davies i wsp., 2013 [9]-[10].	143
Tabela 50. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badania o akronimie KONNECTION [11]-[15].	144
Tabela 51. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE; retrospektywne badanie [30].	144
Tabela 52. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego o akronimie Study 101 [1]-[2].	146
Tabela 53. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego o akronimie STRIVE [3]-[6].	146
Tabela 54. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego o akronimie ENVISION [7]-[8].	147
Tabela 55. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego Davies i wsp., 2013 [9]-[10].	147
Tabela 56. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego o akronimie KONNECTION [11]-[15].	147
Tabela 57. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego Altes i wsp., 2014 [16]-[17].	148
Tabela 58. Ocena jakości danych z otwartego badania klinicznego o akronimie PERSIST [18]-[23].	148
Tabela 59. Ocena jakości danych z retrospektywnego badania Rowe i wsp., 2013 [24]-[25].	148
Tabela 60. Ocena jakości danych z retrospektywnego badania Ronan i wsp., 2014 [26]-[27].	149
Tabela 61. Ocena jakości danych z retrospektywnego badania Sheikh i wsp., 2014 [28].	149
Tabela 62. Ocena jakości danych z retrospektywnego badania Sheikh i wsp., 2014 [29].	149
Tabela 63. Ocena jakości danych z retrospektywnego badania Barry i wsp., 2014 [30].	149
Tabela 64. Ocena jakości danych z retrospektywnego badania Hebestreit i wsp., 2013 [31].	149
Tabela 65. Ocena jakości danych z retrospektywnego badania Hubert i wsp., 2013 [32].	150
Tabela 66. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.	150
Tabela 67. Opis arkusza skali <i>Jadad</i> .	150
Tabela 68. Opis skali GRADE.	151
Tabela 69. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.	151
Tabela 70. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.	151
Tabela 71. Formularz ekstrakcji danych z badań.	152

## Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Kalydeco® (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy. ....	110
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Kalydeco® (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy. ....	111



## 15. ANEKS

### 15.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych odnośnie do efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Kalydeco® (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów z mutacją G551D lub innymi mutacjami typu „bramkującego” tj. G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTM [101] i *Cochrane Collaboration* [102] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [103]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby (A.M., S.Ł.), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – P.K.). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie ograniczono czasowo i zostało ono przeprowadzone w dniach 04.06.-01.09.2014 roku (data ostatniego wyszukiwania: 01.09.2014; aktualizacja w dniu 02.12.2014 [M.G.]). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych, meta-analiz lub analiz zbiorczych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i wtórnych) szukano także w innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

#### 15.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych)

oraz pierwotnych badań klinicznych. W przypadku pierwotnych badań klinicznych wyszukiwania nie ograniczono do typu mutacji odpowiedzialnej za wystąpienie mukowiscydozy (badania odpowiadające analizowanej populacji wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji).

**Tabela 29. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Kalydeco® (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów z mutacją G551D genu CFTR.**

Słowa kluczowe	
<b>Problem zdrowotny (populacja)</b>	cystic fibrosis OR mucoviscidosis OR mucoviscoidosis
AND	
<b>Interwencja wnioskowana (iwakaftor; produkt leczniczy Kalydeco®)</b>	ivacaftor OR Kalydeco OR VX-770 OR VX770 OR VX 770
AND	
<b>Komparator (technologia opcjonalna)</b>	<i>Nie zdefiniowano (placebo/ najlepsza opieka podtrzymująca (ang. best supportive care))</i>
AND	
<b>Punkty końcowe</b>	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
<b>Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]</b>	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review; Baza Cochrane: Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects, Technology Assessment ("word variations have been searched").</i>
<b>Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne]</b>	<i>Baza PubMed: Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; Baza Embase: Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial; Baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials ("word variations have been searched").</i>
AND	
<b>Język</b>	<i>English, German, French, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

**Tabela 30. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dla zastosowania produktu leczniczego Kalydeco® w leczeniu mukowiscydozy (data ostatniego wyszukiwania: 02.12.2014 rok).**

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik					
		PubMed <sup>1</sup>		Embase <sup>2</sup>		Cochrane <sup>3</sup>	
		01.09. 2014	02.12. 2014	01.09. 2014	02.12. 2014	01.09. 2014	02.12. 2014
<b>Problem zdrowotny (populacja)</b>							
#1	cystic fibrosis <sup>1,3</sup> cystic AND (‘fibrosis’/exp OR fibrosis) <sup>2</sup>	40 465	40 882	60 500	62 002	3 335	3 474
#2	mucoviscidosis OR mucoviscoidosis <sup>1,3</sup> ‘mucoviscidosis’/exp OR mucoviscidosis OR ‘mucoviscoidosis’/exp OR mucoviscoidosis <sup>2</sup>	40 582	40 998	49 270	50 545	38	38
#3	mckusick 21970 <sup>1,3</sup> mckusick AND 21970 <sup>2</sup>	0	0	0	0	0	0
#4	<b>#1 OR #2 OR #3</b>	<b>40 582</b>	<b>40 998</b>	<b>60 618</b>	<b>62 120</b>	<b>3 347</b>	<b>3 486</b>
<b>Interwencja wnioskowana</b>							
#5	ivacaftor <sup>1,3</sup> ‘ivacaftor’/exp OR ivacaftor <sup>2</sup>	125	132	504	617	36	49
#6	Kalydeco <sup>1,3</sup> ‘kalydeco’/exp OR kalydeco <sup>2</sup>	86	94	501	612	2	2
#7	VX-770 OR VX770 OR VX 770 <sup>1,3</sup> ‘vx 770’/exp OR ‘vx 770’ OR ‘vx770’/exp OR vx770 OR ‘vx’/exp OR vx AND 770 <sup>2</sup>	97	105	220	255	25	25
#8	n (2, 4 di tert butyl 5 hydroxyphenyl) 1, 4 dihydro 4 oxo 3 quinolinecarboxamide OR n (2, 4 di tert butyl 5 hydroxyphenyl) 1, 4 dihydro 4 oxoquinoline 3 carboxamide OR n (2, 4 di tert butyl 5 hydroxyphenyl) 4 oxo 1, 4 dihydroquinoline 3 carboxamide <sup>1,3</sup> n AND 2, AND di AND tert AND butyl AND 5 AND hydroxyphenyl AND 1, AND dihydro AND 4 AND oxo AND 3 AND quinolinecarboxamide	81	90	7	8	0	0

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik					
		PubMed <sup>1</sup>		Embase <sup>2</sup>		Cochrane <sup>3</sup>	
		01.09. 2014	02.12. 2014	01.09. 2014	02.12. 2014	01.09. 2014	02.12. 2014
	OR n AND 2, AND di AND tert AND butyl AND 5 AND hydroxyphenyl AND 1, AND dihydro AND 4 AND oxoquinoline AND 3 AND ('carboxamide'/exp OR carboxamide) OR n AND 2, AND di AND tert AND butyl AND 5 AND hydroxyphenyl AND oxo AND 1, AND 4 AND dihydroquinoline AND 3 AND ('carboxamide'/exp OR carboxamide) <sup>2</sup>						
#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	130	139	529	644	56	69
<b>Razem (opracowania wtórne)</b>							
#10	#4 AND #9	126	136	488	599	44	55
#11	#10*	28	28	1	1	5	5
#12	#11^	28	28	1	1	-	-
<b>Razem (pierwotne badania kliniczne)</b>							
#13	#4 AND #9	126	136	488	599	44	55
#14	#13**	14	19	14	20	38	49
#15	#14^	14	19	14	20	-	-

\*zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review, tylko Embase; baza Cochrane = Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects oraz Technology Assessment, Word variations have been searched; \*\*zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = Cochrane Central Register of Controlled Trials, Word variations have been searched; ^ publikacje w językach: English, German, French, Polish.

**Podsumowanie:** W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, randomizowane badania kliniczne II oraz III fazy, badania bez grupy kontrolnej oraz opisy przypadków dotyczące oceny efektów klinicznych iwakaftoru w leczeniu mukowiscydozy.

### 15.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono również przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 31. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania produktu leczniczego Kalydeco® (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy (data ostatniego wyszukiwania: 02.12.2014 rok).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	ivacaftor OR Kalydeco	0
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	#1	ivacaftor OR Kalydeco	7
European Medicines Agency (EMA)	#1	(ivacaftor OR Kalydeco) AND cystic fibrosis	214
Food and Drug Administration (FDA)	#1	ivacaftor OR Kalydeco	51
Health Canada (HC)	#1	ivacaftor OR Kalydeco	12
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	ivacaftor OR Kalydeco	0
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	ivacaftor OR Kalydeco	4
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	ivacaftor OR Kalydeco	0
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	ivacaftor OR Kalydeco	2
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	ivacaftor OR Kalydeco	0
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	ivacaftor OR Kalydeco	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	ivacaftor OR Kalydeco	0
Thompson Micromedex®	#1	ivacaftor OR Kalydeco	0
Trip Database	#1	ivacaftor OR Kalydeco	52
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)	#1	iwakaftor / Kalydeco	0
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	ivacaftor OR Kalydeco	42

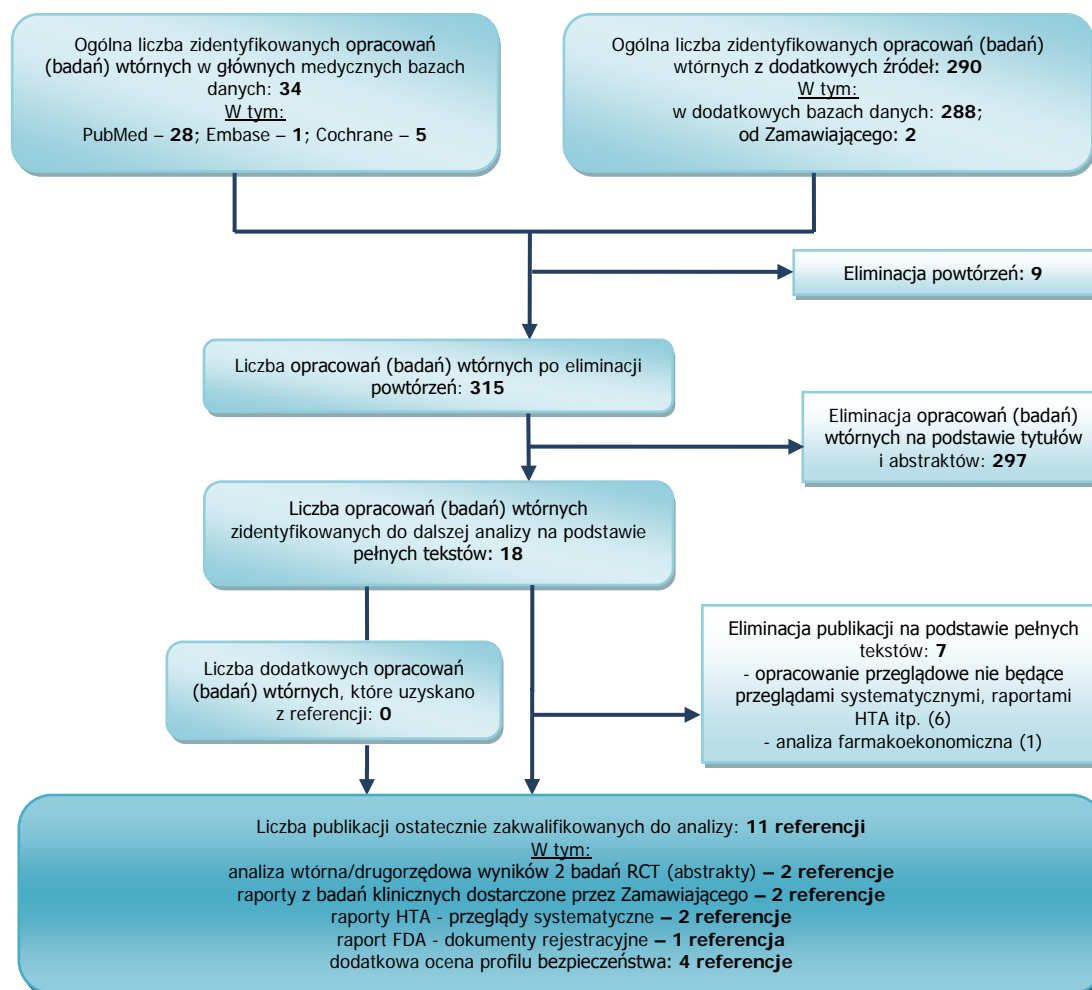
**Podsumowanie:** W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do włączenia do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa interwencji wnioskowanej w ramach niniejszej analizy klinicznej.

### 15.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej iwakaftoru w analizowanym wskazaniu. Poniżej przedstawiono schematy (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA)

wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także nieliczne publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych



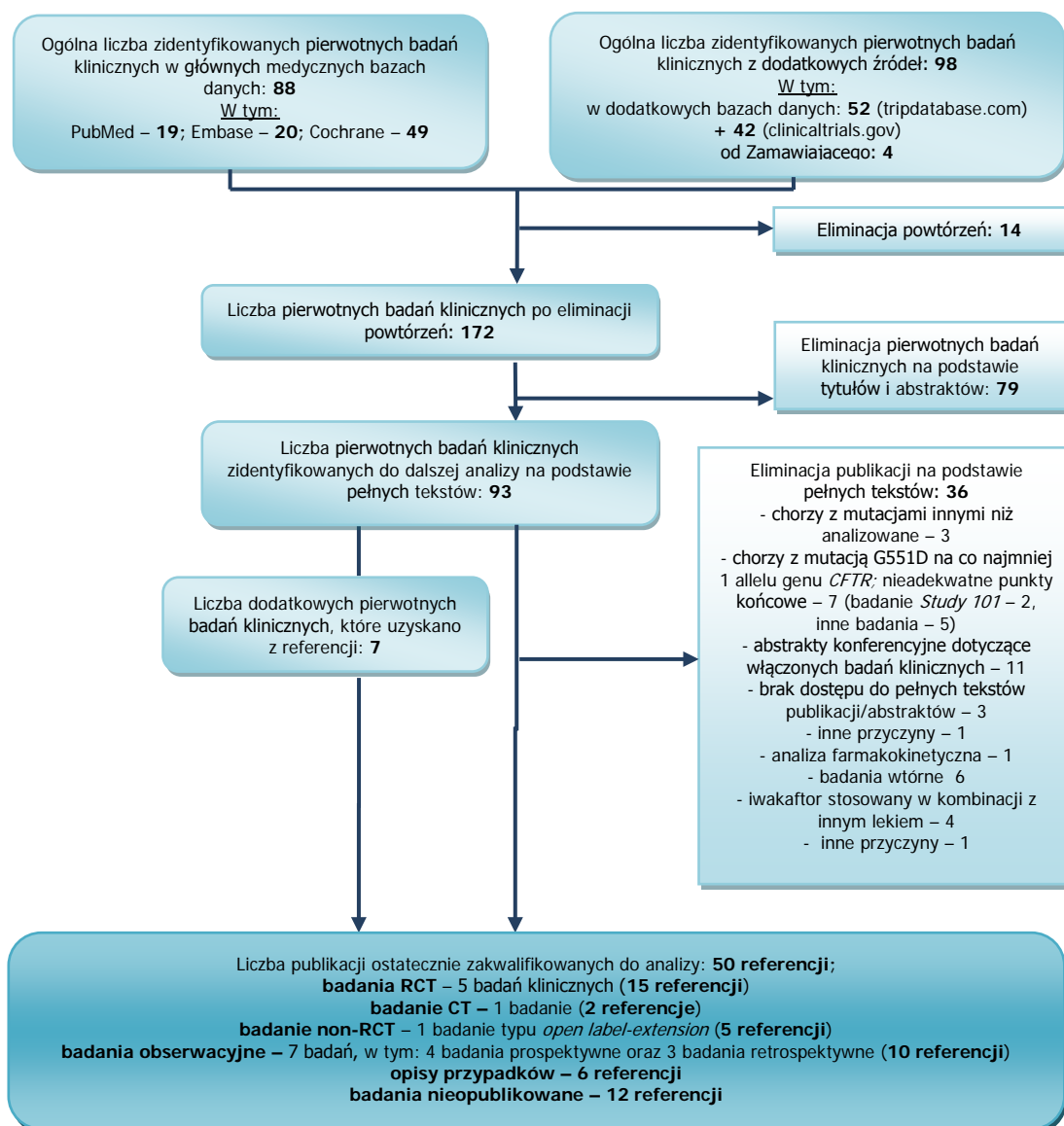
**Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Kalydeco® (iwakafator) w leczeniu mukowiscydozy.**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano:

- 1 analizę wtórną/drugorzędową opartą na wynikach 2 pierwotnych badań RCT [55]-[56],
- 2 raporty z badań klinicznych (ang. *dossier*) dostarczone przez Zamawiającego [57], [58],
- 2 opracowania (badania) wtórne będące raportami HTA z przeglądem systematycznym bez meta-analizy [59], [60],

- 1 raport opracowany przez FDA będący zbiorem dokumentów rejestracyjnych dla produktu Kalydeco® [61],
- 4 publikacje zakwalifikowane do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa iwakaftoru [51], [52], [53], [54].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego technologii wnioskowanej względem komparatora w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych



Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Kalydeco® (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz

powtarzające się referencje. Zidentyfikowano:

- 1 randomizowane badanie kliniczne II fazy typu *dose-ranging* przeprowadzone w 2 częściach; w grupach skrzyżowanych oraz równoległych [1]-[2],
- 2 randomizowane badania kliniczne III fazy przeprowadzone w grupach równoległych [3]-[6], [7]-[8],
- 1 randomizowane badanie kliniczne II fazy przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym [9]-[10],
- 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym [11]-[15],
- 1 kontrolowane badanie kliniczne II fazy (z pojedynczym zamaskowaniem w 1. części oraz otwarte w części 2.) [16]-[17],
- 1 prospektywne badanie kliniczne przeprowadzone bez zamaskowania oraz grupy kontrolnej, będące kontynuacją 2 badań RCT III fazy (ang. *open-label extension*) [18]-[23]
- 4 prospektywne badania obserwacyjne przeprowadzone bez zamaskowania oraz bez grupy kontrolnej [24]-[25], [26]-[27], [28], [29],
- 2 badania retrospektywne oparte na wynikach leczenia w ramach tzw. programów rozszerzonego dostępu [30], [31],
- 1 badanie retrospektywne oparte na wynikach leczenia w rzeczywistej praktyce klinicznej [32],
- 6 opisów przypadków [33], [34], [35], [36], [37], [38],
- 12 badań nieopublikowanych [39], [40], [41], [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48], [49], [50].

## 15.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane publikacje dotyczące zastosowania iwakaftoru (Kalydeco®) w leczeniu mukowiscydozy, z wyjątkiem:

- badań klinicznych, w których efektywność kliniczną iwakaftoru analizowano u pacjentów z mukowiscydozą powodowaną mutacjami genu *CFTR* innymi niż mutacja G551D lub mutacje G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D,
- badań klinicznych, w których iwakaftor stosowano w skojarzeniu z innymi preparatami, np. lumakaftorem,
- opracowań przeglądowych (nie będących: raportem HTA, przeglądem systematycznym, meta-analizą, analizą zbiorczą),
- opracowań farmakoekonomicznych i kosztowych,
- badań:
  - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne,
  - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
  - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych,
  - oceniających efektywność kosztową.



W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

**Tabela 32. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania iwakaftoru (produkt leczniczy Kalydeco®) w leczeniu mukowiscydozy.**

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Pierwotne badania kliniczne: subanalizy włączonego badania II fazy o akronimie Study 101; nieadekwatne punkty końcowe	Rowe i wsp., 2013 [62], Accurso i wsp., 2014 [63]
Pierwotne badania kliniczne lub raporty przypadków dotyczące chorych z mutacjami genu <i>CFTR</i> innymi niż G551D oraz G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D	Flume i wsp., 2012 [64] (mutacja F508del/ F508del), Moss i wsp., 2014 [88] (mutacja R117H) [badanie KONDUC], Vreede i wsp., 2014 [89] (mutacja F508/S1215N)
Pierwotne badanie kliniczne dotyczące chorych z mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i> ; nieadekwatne punkty końcowe	Barry i wsp., 2013 [66] (ocena zmian stężenia chlorków jako markera poprawy funkcji płuc – na podstawie danych z „programu rozszerzonego dostępu”), Char i wsp., 2014 [67] (pomiar sekrecji potu w wyizolowanych gruczołach u chorych z mukowiscydozą względem osób zdrowych), Bellin i wsp., 2013 [68] (wpływ podawania iwakaftoru na sekrecję insuliny – na podstawie wyników testu tolerancji glukozy podawanej dożylnie oraz doustnie), Grasmann i wsp., 2013 [69] (raport przypadku dotyczący ustąpienia zjawiska nasilenia tzw. bruzd wodnych na dłoniach w czasie leczenia podtrzymującego; publikacja typu: list do edytora), Hayes i wsp., 2014 [90] (raport przypadku dotyczący wpływu terapii iwakaftorem na przebieg cukrzycy związanej z mukowiscydozą; publikacja typu: list do edytora), Hayes i wsp., 2014 [93], Hayes i wsp., 2014 [94] (nieopublikowane raporty przypadków; ocena przydatności CT w monitorowaniu terapii iwakaftorem)
Abstrakty konferencyjne dotyczące pierwotnych badań klinicznych włączonych do niniejszej analizy (analizy wstępne; dane, które zostały zaktualizowane w pełnotekstowych publikacjach/ kolejnych abstraktach/ analizie drugorzędowej)	Accurso i wsp., 2013 [70], Borowitz i wsp., 2012 [71], Quittner i wsp., 2012 [72], Ramsey i wsp., 2011 [73], Griese i wsp., 2012 [74], Davies i wsp., 2012 [77], Accurso i wsp., 2008 [78], Accurso i wsp., 2009 [79], Donaldson i wsp., 2010 [80], Barry i wsp. 2013 [86], Barry i wsp. 2013 [87]
Inne przyczyny wykluczenia	Yarlagadda, 2012 [65] (opis przypadku pacjenta z mutacją F508del/S549N; nie stosowano iwakaftoru)
Brak dostępu do pełnych tekstów lub/i abstraktów	Flume i wsp., 2013 [75], Elborn i wsp., 2013 [76], Nick i wsp., 2014 [95]
Badania wtórne; opracowania przeglądowe	Kotha i wsp., 2013 [81], Deeks, 2013 [82], Sermet-Gaudelus, 2013 [83], Antoniu, 2011 [84], NIHR HSC 2014 [91], Wainwright 2014 [92]
Analiza farmakoekonomiczna	IQWiG 2012 [85]
Iwakaftor stosowany w kombinacji z innym lekiem	Elborn i wsp. 2014 [96], Boyle i wsp. 2014[97], Ramsey i wsp. 2014 [98], Boyle i wsp. 2013 [99]
Problem decyzyjny analizowany w ramach opracowania [100] nie jest zgodny z tematem niniejszej analizy, badanie dostępne w formie abstraktu konferencyjnego	Nick i wsp. 2014 [100]

### 15.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego Kalydeco® (iwakaftor) została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa z siedzibą w Krakowie [104].

## 15.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRAISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 33. Charakterystyka randomizowanych i nierandomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<b>Randomizowane badania kliniczne; iwakaftor vs placebo</b>					
<b>Badanie RCT o akronimie Study 101 [1]-[2]</b>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne II fazy z podwójnym zamaskowaniem, grupy skrzyżowane (część 1.) oraz równoległe (część 2.), typ IIA<sup>^</sup>, <i>superiority</i>.</p> <p>Czas trwania badania: V 2007 – VIII 2008.</p> <p>Sponsor: Vertex Pharmaceuticals, Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: wysoki; jakość wyników: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z mukowiscydozą i potwierdzoną mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i>, wiek <math>\geq 18</math> lat, FEV<sub>1</sub> <math>\geq 40\%</math> wartości należnej.</p> <p><u>Grupa badana:</u> iwakaftor. <u>Grupa kontrolna:</u> placebo.</p> <p><u>Schemat leczenia</u> część 1.: 1. iwakaftor w dawce 25/ 75 mg, lub 75/ 150 mg co 12 godzin, przez 14 dni, N=16 (schemat skrzyżowany), 2. placebo co 12 godzin, przez 14 dni; N=4, część 2.: 1. iwakaftor w dawce 150 lub 250 mg co 12 godzin, przez 28 dni; N=15, 2. placebo co 12 godzin, przez 28 dni; N=4.</p> <p>Okres obserwacji: 28 dni.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- analiza biomarkerów funkcji białka CFTR; przeznabłonkowa różnica potencjałów mierzona w błonie śluzowej nosa, zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie,</li> <li>- zmiany wartości FEV<sub>1</sub>,</li> <li>- zmiany jakości życia na podstawie kwestionariusza CFQ-R.</li> </ul>	<p>Żaden pacjent nie został wycofany z udziału w badaniu.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek <math>\geq 18</math> lat,</li> <li>- rozpoznanie mukowiscydozy ze współistniejącymi, przewlekłymi schorzeniami zatok/ układu oddechowego lub zaburzeniami układu pokarmowego/ stanu odżywienia,</li> <li>- stężenie chlorków w pocie <math>\geq 60</math> mmol/l,</li> <li>- potwierdzenie mutacji G551D na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i> (w części 2. badania – brak ograniczeń w zakresie typu mutacji na drugim allelu),</li> <li>- wartość FEV<sub>1</sub> <math>\geq 40\%</math> wartości należnej,</li> <li>- waga <math>\geq 40</math> kg.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- współistniejące schorzenia mogące zaburzać wyniki badania,</li> <li>- choroby o przebiegu ostrym, w tym ostre infekcje dróg oddechowych,</li> <li>- zaostrzenie objawów płucnych,</li> <li>- zmiany w schemacie dotychczasowego leczenia schorzeń płuc wprowadzone w okresie 14 dni przed rozpoczęciem badania,</li> <li>- aktywność enzymów wątrobowych <math>\geq 3x</math> górnej granicy normy,</li> <li>- zaburzenia funkcji nerek w okresie 12 miesięcy przed włączeniem do badania,</li> <li>- zmiany w schemacie dotychczasowego podawania preparatów donosowych oraz systemowych antybiotyków wprowadzone w okresie 14 dni przed rozpoczęciem badania,</li> <li>- konieczność stałej tenoterapii,</li> <li>- konieczność stosowania preparatów będących inhibitorami lub substratami cytochromu P450 3A4.</li> </ul>
<b>Badanie RCT o akronimie STRIVE [3]-[6]</b>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA<sup>^</sup>, <i>superiority</i>.</p> <p>Czas trwania badania: VI 2009 – I 2011.</p> <p>Sponsor: Vertex Pharmaceuticals.</p>	<p>Pacjenci z mukowiscydozą i potwierdzoną mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i>, wiek <math>\geq 12</math> lat, FEV<sub>1</sub>: 40%-90% wartości należnej.</p> <p><u>Grupa badana:</u> iwakaftor. <u>Grupa kontrolna:</u> placebo.</p> <p><u>Schemat leczenia</u> 1. iwakaftor w dawce 150 mg co</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiany bezwzględnej wartości FEV<sub>1</sub> w 24. tygodniu leczenia.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiany bezwzględnej i względnej wartości FEV<sub>1</sub> w 48. tygodniu leczenia,</li> <li>- zmiany masy ciała,</li> </ul>	<p>Spośród pacjentów poddanych randomizacji do grupy badanej (N=83) oraz kontrolnej (N=78) badanie zakończyło odpowiednio: 77 oraz 68 pacjentów. Z grupy 145 pacjentów, którzy zakończyli 48-</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek <math>\geq 12</math> lat,</li> <li>- rozpoznanie mukowiscydozy ze współistniejącymi, przewlekłymi schorzeniami zatok/ układu oddechowego lub zaburzeniami układu pokarmowego/ stanu odżywienia,</li> <li>- stężenie chlorków w pocie <math>\geq 60</math> mmol/l,</li> <li>- potwierdzenie mutacji G551D na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i>,</li> <li>- wartość FEV<sub>1</sub>: 40-90% wartości należnej.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- współistniejące schorzenia mogące zaburzać wyniki badania,</li> <li>- aktualne choroby infekcyjne,</li> <li>- zaostrzenie objawów płucnych,</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: wysoki; jakość wyników: wysoka.</p>	<p>12 godzin, przez 48 tygodni; N=83, 2. placebo co 12 godzin, przez 48 tygodni; N=78.</p> <p>Okres obserwacji: 48 tygodni.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiany stężenia chlorków w pocie,</li> <li>- zmiany jakości życia na podstawie kwestionariusza CFQ-R.</li> </ul> <p><u>Trzeciorzędowe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ryzyko zaostrzenia objawów płucnych (w tym zaostrzenia wymagającego hospitalizacji lub/i antybiotykoterapii dożylnej),</li> <li>- czas trwania zaostrzenia objawów płucnych, hospitalizacji oraz antybiotykoterapii,</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	<p>tygodniowy okres leczenia 1 pacjent odmówił włączenia do kolejnej, otwartej fazy badania (PERSIST).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiany w schemacie dotychczasowego leczenia schorzeń płuc (w tym antybiotykoterapii) wprowadzone w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania,</li> <li>- nieprawidłowa funkcja wątroby; aktywność enzymów wątrobowych <math>\geq 3x</math> górnej granicy normy,</li> <li>- nieprawidłowa funkcja nerek,</li> <li>- wydłużenie odcinka QT-QtC w badaniu EKG w wywiadzie,</li> <li>- przeszczep organu lub przetoczenie krwi w wywiadzie,</li> <li>- kolonizacja mikroorganizmów wywołujących szybkie pogorszenie funkcji płuc (<i>B. cenocepacia</i>, <i>B. dolosa</i>, <i>M. abscessus</i>),</li> <li>- jednoczesne stosowanie preparatów będących inhibitorami lub substratami cytochromu P450 3A4,</li> <li>- jednoczesne stosowanie hipertonicznych roztworów soli fizjologicznej do inhalacji (konieczność zaprzestania takiej terapii w okresie co najmniej 4 tygodni przed rozpoczęciem badania).</li> </ul>
<p><b>Badanie RCT o akronimie ENVISION [7]-[8]</b></p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA<sup>^</sup>, <i>superiority</i>.</p> <p>Czas trwania badania: III 2010 – IV 2011.</p> <p>Sponsor: Vertex Pharmaceuticals.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: wysoki; jakość wyników: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z mukowiscydozą i potwierdzoną mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i>, wiek: 6-11, FEV<sub>1</sub>: 40%-105% wartości należnej.</p> <p><u>Grupa badana</u>: iwakaftor. <u>Grupa kontrolna</u>: placebo.</p> <p><u>Schemat leczenia</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. iwakaftor w dawce 150 mg co 12 godzin, przez 48 tygodni; N=26,</li> <li>2. placebo co 12 godzin, przez 48 tygodni; N=26.</li> </ol> <p>Okres obserwacji: 48 tygodni.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiany bezwzględnej wartości FEV<sub>1</sub> w 24. tygodniu leczenia.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiany bezwzględnej i względnej wartości FEV<sub>1</sub> w 48. tygodniu leczenia,</li> <li>- zmiany masy ciała,</li> <li>- zmiany stężenia chlorków w pocie,</li> <li>- zmiany jakości życia na podstawie kwestionariusza CFQ-R (wersja dla dzieci oraz rodziców/ opiekunów),</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	<p>Spośród pacjentów poddanych randomizacji do grupy badanej (N=26) oraz kontrolnej (N=26) 48-tygodniowy okres leczenia zakończyli wszyscy chorzy z grupy badanej (100%) oraz 22 pacjentów z grupy kontrolnej (84,6%). Wszyscy, którzy ukończyli randomizowany okres leczenia zostali włączeni do otwartej fazy badania (PERSIST).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek: 6-11 lat,</li> <li>- rozpoznanie mukowiscydozy ze współistniejącymi, przewlekłymi schorzeniami zatok/ układu oddechowego lub zaburzeniami układu pokarmowego/ stanu odżywienia,</li> <li>- stężenie chlorków w pocie <math>\geq 60</math> mmol/l,</li> <li>- potwierdzenie mutacji G551D na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i> (dozwolona jakakolwiek inna mutacja na drugim allelu genu),</li> <li>- wartość FEV<sub>1</sub>: 40-105% wartości należnej,</li> <li>- waga <math>\geq 15</math> kg,</li> <li>- umiejętność połknięcia tabletki.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- współistniejące schorzenia mogące zaburzać wyniki badania,</li> <li>- ostre zapalenie górnych lub dolnych dróg oddechowych,</li> <li>- zaostrzenie objawów płucnych,</li> <li>- zmiany w schemacie dotychczasowego leczenia schorzeń płuc wprowadzone w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania,</li> <li>- stężenie hemoglobiny <math>&lt; 10</math> g/dl,</li> <li>- nieprawidłowa czynność wątroby; aktywność enzymów wątrobowych <math>\geq 3x</math> górnej granicy normy,</li> <li>- nieprawidłowa czynność nerek; klirens kreatyniny <math>&lt; 89</math> ml/minutę/1,73 m<sup>2</sup>),</li> <li>- wydłużenie odcinka QT-QtCf w badaniu EKG w wywiadzie,</li> <li>- przeszczep organu lub przetoczenie krwi w wywiadzie,</li> <li>- kolonizacja mikroorganizmów wywołujących szybkie pogorszenie funkcji płuc (<i>B. cenocepacia</i>, <i>B. dolosa</i>, <i>M. abscessus</i>),</li> <li>- stosowanie preparatów będących inhibitorami lub substratami cytochromu P450 3A4 w czasie 14 dni przed rozpoczęciem badania,</li> </ul>

15.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					- jednoczesne stosowanie hipertonicznych roztworów soli fizjologicznej do inhalacji (konieczność zaprzestania takiej terapii na co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania).
<b>Badanie RCT Davies i wsp., 2013 [9]-[10]</b>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne II fazy z podwójnym zamaskowaniem, grupy skrzyżowane (ang. <i>cross-over</i>), typ IIA<sup>+</sup>, <i>superiority</i>.</p> <p>Czas trwania badania: II 2011 – XI 2011.</p> <p>Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: wysoki; jakość wyników: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z mukowiscydozą i potwierdzoną mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i>, wiek ≥ 6 lat, FEV<sub>1</sub> ≥ 90% wartości należnej.</p> <p><u>Grupa badana:</u> iwakafator. <u>Grupa kontrolna:</u> placebo.</p> <p><u>Schemat leczenia</u> 1. iwakafator w dawce 150 mg co 12 godzin, przez 28 dni, następnie placebo co 12 godzin przez kolejne 28 dni; N=10, 2. placebo co 12 godzin, przez 28 dni, a następnie iwakafator w dawce 150 mg co 12 godzin, przez kolejne 28 dni; N=10.</p> <p>Okres obserwacji: 28 dni.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> - zmiany wskaźnika LCI (ang. <i>lung clearance index</i>).</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u> - zmiany wartości FEV<sub>1</sub>, - zmiany stężenia chlorków w pocie, - zmiany jakości życia na podstawie kwestionariusza CFQ-R, - profil bezpieczeństwa.</p>	<p>Z grupy 21 pacjentów poddanych randomizacji: 1 chory nie rozpoczął leczenia, a 3 pacjentów zostało wycofanych z udziału w badaniu przed jego zakończeniem, w tym: 1 - z powodu naruszenia protokołu, a 2 - z powodu wystąpienia działań niepożądanych w okresie wymywania.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 6 lat, - rozpoznanie mukowiscydozy, - potwierdzenie mutacji G551D na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i>, - wartość FEV<sub>1</sub> ≥ 90% wartości należnej (tj. w zakresie normy), - wartość wskaźnika LCI &gt; 7,4 (w zakresie normy), - waga ≥ 15 kg.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - ostre zapalenie górnych lub dolnych dróg oddechowych, - zaostrzenie objawów płucnych, - zmiany w schemacie dotychczasowego leczenia schorzeń płuc wprowadzone w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania, - jakiegokolwiek schorzenia niezwiązane z mukowiscydozą o ostrym przebiegu w okresie co najmniej 4 tygodni przed rozpoczęciem badania, - kolonizacja mikroorganizmów wywołujących szybkie pogorszenie funkcje płuc (<i>B. cenocepacia</i>, <i>B. dolosa</i>, <i>M. abscessus</i>), - stosowanie hipertonicznych roztworów soli fizjologicznej do inhalacji w okresie 2 tygodni przed włączeniem do badania, - jednoczesne stosowanie preparatów będących inhibitorami lub substratami cytochromu P450 3A4, - marskość wątroby lub nadciśnienie wrotne.</p>
<b>Badanie RCT o akronimie KONNECTION [11]-[15]</b>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy z podwójnym zamaskowaniem, grupy skrzyżowane (ang. <i>cross-over</i>), typ IIA<sup>+</sup>, <i>superiority</i>.</p> <p>Czas trwania badania: VII 2012 – V 2013.</p> <p>Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: wysoki; jakość wyników: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z mukowiscydozą i potwierdzoną mutacją typu „bramkującego” inną niż G551D na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i>, wiek ≥ 6 lat, FEV<sub>1</sub> ≥ 40% wartości należnej.</p> <p><u>Grupa badana:</u> iwakafator. <u>Grupa kontrolna:</u> placebo.</p> <p><u>Schemat leczenia</u> 1. iwakafator w dawce 150 mg co 12 godzin, przez 8 tygodni, następnie placebo co 12 godzin przez kolejne 8 tygodni; N=20, 2. placebo co 12 godzin, przez 8 tygodni, a następnie iwakafator w dawce 150 mg co 12 godzin, przez kolejne 8 tygodni; N=19.</p> <p>Okres obserwacji: 8 tygodni.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> - zmiany wartości FEV<sub>1</sub> w 8. tygodniu leczenia.</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u> - zmiany wskaźnika BMI, - zmiany stężenia chlorków w pocie, - zmiany jakości życia na podstawie kwestionariusza CFQ-R (objawy płucne).</p> <p><u>Trzeciorzędowe punkty końcowe</u> - ryzyko zaostrzenia objawów płucnych, - zmiany bezwzględnej masy ciała, - zmiany jakości życia na</p>	<p>Z grupy 39 pacjentów poddanych randomizacji do 1. sekwencji leczenia (N=20) oraz 2. sekwencji (N=19) 18 chorych z każdej z grup zakończyło cały okres leczenia w randomizowanej fazie badania; łącznie 3 chorych zostało wykluczonych przed rozpoczęciem 2., otwartej fazy badania (2 chorych z sekwencji 1. oraz 1 pacjent z sekwencji 2.). W</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 6 lat, - potwierdzenie mutacji „bramkującej” innej niż mutacja G551D na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i> (<i>G178R</i>, <i>G551S</i>, <i>S549N</i>, <i>S549R</i>, <i>G970R</i>, <i>G1244E</i>, <i>S1251N</i>, <i>S1255P</i> lub <i>G1349D</i>), - stężenie chlorków w pocie ≥ 60 mmol/l, - wartość FEV<sub>1</sub> ≥ 40% wartości należnej, - waga ≥ 150 kg,</p> <p>- parametry hematologiczne, biochemiczne, krzepnięcia krwi, wyniki analizy moczu – w normie, - stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w przypadku pacjentów w wieku rozrodczym.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - potwierdzona mutacja G551D, - współistniejące schorzenia mogące zaburzać wyniki badania, - ostre infekcje dróg oddechowych, zaostrzenie objawów płucnych, - zmiany w schemacie dotychczasowego leczenia schorzeń płuc, w tym antybiotykoterapii, wprowadzone w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania, - stężenie hemoglobiny &lt; 10 g/dl, - aktywność enzymów wątrobowych ≥ 3x górnej granicy normy, - zaburzenia funkcji nerek</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
			podstawie CFQ-R (objawy inne niż płucne), - zmiany stężenia mediatorów stanu zapalnego, - profil bezpieczeństwa.	otwartej fazie badania: 1 chory został utracony z okresu obserwacji, a kolejny pacjent wycofał się z innych przyczyn.	- przeszczep organu lub transplantacja krwi w wywiadzie, - ciąża, karmienie piersią, - nadużywanie alkoholu lub leków w wywiadzie, - kolonizacja mikroorganizmów wywołujących szybkie pogorszenie funkcje płuc ( <i>B. cenocepacia</i> , <i>B. dolosa</i> , <i>M. abscessus</i> ), - stosowanie hipertonicznych roztworów soli fizjologicznej do inhalacji w okresie 4 tygodni przed włączeniem do badania, - stosowanie preparatów będących inhibitorami lub substratami cytochromu P450 3A4 w czasie 14 dni przed rozpoczęciem badania, - jednoczesny udział w innych badaniach klinicznych lub stosowanie leku w ramach innego badania w czasie ostatnich 30 dni.
<b>Badanie CT Altes i wsp., 2014 [16]-[17]</b>	Jednoośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne II fazy z pojedynczym zamaskowaniem w 1. części badania [2. część badania – otwarta], typ IIC <sup>^</sup> , <i>superiority</i> .  Czas trwania badania: brak danych.  Sponsor: Vertex.  <u>Badanie nieopublikowane.</u>  Ocena w skali Jadad: nie do określenia (brak pełnotekstowej publikacji). Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: średni; jakość wyników: średnia.	Pacjenci z mukowiscydozą i potwierdzoną mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i> , FEV <sub>1</sub> ≥40% wartości należnej.  <u>Grupa badana:</u> iwakaftor. <u>Grupa kontrolna:</u> placebo.  <u>Schemat leczenia</u> 1. iwakaftor w dawce 150 mg co 12 godzin, przez 4 tygodnie, 2. placebo co 12 godzin, przez 4 tygodnie; N=8 (faza pojedynczo zamaskowana)  Następnie: iwakaftor w dawce 150 mg co 12 godzin, przez kolejne 48 tygodni; N=9 (faza otwarta badania).  Okres obserwacji: 52 tygodnie [4 tygodnie - faza pojedynczo zamaskowana + 48 tygodni – faza otwarta].	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> - jakość/wielkość wentylacji płuc mierzona za pomocą gazowego, hiperpolaryzowanego rezonansu magnetycznego (He <sup>3</sup> -MRI), - zmiany wartości FEV <sub>1</sub> .	Brak danych.	<u>Kryteria włączenia:</u> - rozpoznanie mukowiscydozy, - potwierdzenie mutacji G551D na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i> , - wartość FEV <sub>1</sub> ≥90% wartości należnej.
<b>Prospektywne badania bez grupy kontrolnej; iwakaftor</b>					
<b>Badanie o akronimie PERSIST [18]-[23]</b>	Wieloośrodkowe, otwarte badanie bez grupy kontrolnej będące kontynuacją 2 badań RCT III fazy tj. badania STRIVE oraz ENVISION ( <i>open-label extension</i> ), typ IVC <sup>^</sup> .  Czas trwania badania: VII 2010 – V 2014.	Pacjenci z mukowiscydozą i potwierdzoną mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i> , wiek ≥6 lat, wcześniejszy udział w badaniach RCT III fazy (w tym chorzy, którzy uprzednio przyjmowali placebo).	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> - profil bezpieczeństwa.  <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u> - zmiany wartości FEV <sub>1</sub> , - zmiany masy ciała, - zmiany jakości życia na	Ponieważ badanie [18]-[23] nie zostało dotychczas opublikowane określenie odsetka chorych wycofanych z udziału w badaniu lub/i utraconych z	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥6 lat, - zakończenie udziału w badaniach RCT III fazy tj. badaniu STRIVE lub ENVISION. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nadwrażliwość na iwakaftor.

15.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>Sponsor: Vertex Pharmaceuticals.</p> <p><u>Badanie opublikowane.</u></p> <p>Ocena w skali Jadad/ NOS: nie dotyczy.</p> <p>Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: średni; jakość wyników: niska.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> iwakaftor.</p> <p><u>Schemat leczenia</u></p> <p>1. iwakaftor w dawce 150 mg co 12 godzin; N=144 z badania STRIVE, N=48 z badania ENVISION.</p> <p>Okres obserwacji: 96 tygodni.</p>	<p>podstawie kwestionariusza CFQ-R.</p>	<p>okresu obserwacji jest aktualnie niemożliwe, niemniej wyniki analiz wstępnych przedstawione w opracowaniu [55] uwzględniały wszystkich chorych, którzy rozpoczęli badania.</p>	
<p><b>Badanie o akronimie GOAL (Rowe i wsp., 2013) [24]-[25]</b></p>	<p>Wielośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, oparte na wynikach stosowania iwakaftoru w rzeczywistej praktyce klinicznej po dopuszczeniu preparatu Kalydeco® do obrotu w USA i Kanadzie, typ IVC^.</p> <p>Czas trwania badania: 2012 – 2013 (rekrutacja pacjentów II 2012 – VI 2012)</p> <p><u>Badanie opublikowane.</u></p> <p>Ocena w skali Jadad/ NOS: nie dotyczy.</p> <p>Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: średni; jakość wyników: niska.</p>	<p>Pacjenci z mukowiscydozą i potwierdzoną mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i>.</p> <p><u>Schemat leczenia</u></p> <p>1. iwakaftor (brak danych dotyczących dawkowania); N=153.</p> <p>Okres obserwacji: 6 miesięcy.</p>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiany wartości FEV<sub>1</sub>,</li> <li>- zmiany masy ciała,</li> <li>- zmiany stężenia chlorków w pocie,</li> <li>- ocena jakości życia (CFQ-R, CFRSD, SNOT-20).</li> </ul>	<p>Spośród 153 pacjentów zarejestrowanych do badania 151 leczono iwakaftorem, a 133 (88%) ukończyło udział w badaniu.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z mukowiscydozą i potwierdzoną mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i>,</li> <li>- wiek ≥6 lat,</li> <li>- brak wcześniejszego leczenia iwakaftorem.</li> </ul>
<p><b>Badanie o akronimie CORK (Ronan i wsp., 2014) [26]-[27]</b></p>	<p>Jednośrodkowe, prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, oparte na wynikach stosowania iwakaftoru w rzeczywistej praktyce klinicznej po dopuszczeniu preparatu Kalydeco® do obrotu na terenie Irlandii, typ IVC^.</p> <p>Czas trwania badania: brak danych.</p> <p><u>Badanie nieopublikowane.</u></p> <p>Ocena w skali Jadad/ NOS: nie</p>	<p>Pacjenci z mukowiscydozą i potwierdzoną mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i>.</p> <p><u>Schemat leczenia</u></p> <p>1. iwakaftor (brak danych dotyczących dawkowania); N=29.</p> <p>Okres obserwacji: 6 miesięcy.</p>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiany wartości FEV<sub>1</sub>,</li> <li>- zmiany masy ciała,</li> <li>- zmiany stężenia chlorków w pocie,</li> <li>- ocena</li> <li>- zmiany jakości życia na podstawie kwestionariusza CFQ-R.</li> </ul>	<p>Nie utracono żadnego pacjenta.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z mukowiscydozą i potwierdzoną mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i>,</li> <li>- wiek ≥6 lat,</li> <li>- brak wcześniejszego leczenia iwakaftorem.</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	dotyczy. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: średni; jakość wyników: niska.				
<b>Badanie Sheikh i wsp., 2014 [28]</b>	Jednoośrodkowe, prospektywne badanie kohortowe bez zamaskowania oraz grupy kontrolnej, typ IVC <sup>^</sup> .  Czas trwania badania: I 2012 – VI 2013.  Sponsor: brak danych.  Badanie opublikowane [przygotowane do druku].  Ocena w skali Jadad/ NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: średni; jakość wyników: niska.	Pacjenci z mukowiscydozą i potwierdzoną mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i> .  <u>Grupa badana:</u> iwakaftor.  <u>Schemat leczenia</u> 1. iwakaftor w dawce 150 mg co 12 godzin; N=10.  Okres leczenia/ obserwacji: 12 miesięcy.	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> - ocena stopnia odpowiedzi na terapię iwakaftorem za pomocą badania HR-CT w obrębie klatki piersiowej.  <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u> - zmiany wartości FEV <sub>1</sub> , - zmiany masy ciała/ wskaźnika BMI, - zmiany stężenia chlorków w pocie, - częstość zaostrzeń płucnych/ hospitalizacji/ antybiotykoterapii.	Brak danych.	<u>Kryteria włączenia:</u> - mutacja G551D na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i> . <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.
<b>Badanie Sheikh i wsp., 2014 [29]</b>	Jednoośrodkowe, prospektywne badanie kohortowe bez zamaskowania oraz grupy kontrolnej, typ IVC <sup>^</sup> .  Czas trwania badania: I 2012 – I 2014.  Sponsor: brak.  Badanie opublikowane. [przygotowane do druku]  Ocena w skali Jadad/ NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: średni; jakość wyników: niska.	Pacjenci z mukowiscydozą i potwierdzoną mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i> .  <u>Grupa badana:</u> iwakaftor.  <u>Schemat leczenia</u> 1. iwakaftor w dawce 150 mg co 12 godzin; N=12.  Okres leczenia/ obserwacji: 12 miesięcy.	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> - zmiany w obrębie zatok w obrazie badania CT.  <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u> - zmiany wartości FEV <sub>1</sub> , - zmiany masy ciała/ wskaźnika BMI, - zmiany stężenia chlorków w pocie, - częstość zaostrzeń płucnych/ hospitalizacji/ antybiotykoterapii.	Nie utracono żadnego pacjenta.	<u>Kryteria włączenia:</u> - mutacja G551D na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i> , - przewlekła choroba zatok, - badanie zatok za pomocą tomografii komputerowej (CT) przed rozpoczęciem stosowania iwakaftoru oraz po upływie 12 miesięcy leczenia. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.
<b>Badania retrospektywne; iwakaftor</b>					

15.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<p><b>Badanie Barry i wsp., 2014 [30]</b></p>	<p>Retrospektywne badanie typu <i>case-control</i>, oparte na wynikach podawania iwakaftoru w ramach tzw. programu rozszerzonego dostępu (ang. <i>compassionate use programme</i>) realizowanego w ośrodkach klinicznych w Wielkiej Brytanii i Irlandii, typ IIIID<sup>^</sup>.</p> <p>Czas trwania badania: rozpoczęcie stosowania iwakaftoru w ramach programu przed 1.IX 2012 roku.</p> <p>Sponsor: Manchester Adult Cystic Fibrosis Centre.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali NOS: <u>wysoka</u>. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: <u>średni</u>; jakość wyników: <u>niska</u>.</p>	<p>Pacjenci z mukowiscydozą o ciężkim nasileniu objawów płucnych tj. FEV<sub>1</sub> &lt;40% wartości należnej i potwierdzoną mutacją G551D na co najmniej jednym allele genu <i>CFTR</i>. Pacjenci stanowiący przypadki kontrolne byli rekrutowani z tych samych ośrodków na zasadzie takich samych kryteriów włączenia do programu, za wyjątkiem genotypu (chorzy tzw. <i>non-G551D</i>).</p> <p><u>Schemat leczenia</u> 1. iwakaftor w dawce 150 mg co 12 godzin; N=21.</p> <p>Okres leczenia/ obserwacji: 3-9 miesięcy.</p>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiany wartości FEV<sub>1</sub>,</li> <li>- zmiany masy ciała,</li> <li>- czas trwania hospitalizacji,</li> <li>- czas trwania antybiotykoterapii,</li> <li>- przeżycie bez przeszczepu.</li> </ul>	<p>Nie dotyczy.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- potwierdzenie mutacji G551D na co najmniej jednym allele genu <i>CFTR</i>,</li> <li>- wartość FEV<sub>1</sub> &lt;40% wartości należnej w czasie ostatnich 6 miesięcy,</li> <li>- oczekiwanie na przeszczep płuc,</li> <li>- leczenie za pomocą iwakaftoru przez co najmniej 3 miesiące.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ciąża lub okres karmienia piersią,</li> <li>- ciężka niewydolność wątroby,</li> <li>- przeszczep organu lub przetoczenie krwi w wywiadzie (z przyczyn innych niż mukowiscydoza),</li> <li>- konieczność mechanicznej wentylacji.</li> </ul>
<p><b>Badanie Hebestreit i wsp., 2013 [31]</b></p>	<p>Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej oparte na wynikach podawania iwakaftoru w ramach tzw. programu rozszerzonego dostępu (ang. <i>named patient program</i>) realizowanego w ośrodkach klinicznych w Niemczech, typ IVA<sup>^</sup>.</p> <p>Czas trwania badania: rozpoczęcie stosowania iwakaftoru w ramach programu od grudnia 2011 roku. Zbieranie danych do analizy: IX 2012 – IV 2013.</p> <p>Sponsor: Vertex Pharmaceuticals.</p>	<p>Pacjenci z mukowiscydozą o ciężkim nasileniu objawów płucnych tj. FEV<sub>1</sub> &lt;40% wartości należnej i potwierdzoną mutacją G551D na co najmniej jednym allele genu <i>CFTR</i>.</p> <p><u>Schemat leczenia</u> 1. iwakaftor w dawce 150 mg co 12 godzin; N=14.</p> <p>Okres leczenia/ obserwacji: do 13 miesięcy.</p>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiany wartości FEV<sub>1</sub>,</li> <li>- zmiany masy ciała,</li> <li>- profil bezpieczeństwa,</li> <li>- subiektywna ogólna ocena efektów leczenia przez pacjenta.</li> </ul>	<p>Nie dotyczy.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- potwierdzenie mutacji G551D na co najmniej jednym allele genu <i>CFTR</i>,</li> <li>- wartość FEV<sub>1</sub> &lt;40% wartości należnej.</li> </ul>



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad/ NOS: nie dotyczy.</p> <p>Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: średni; jakość wyników: niska.</p>				
<p><b>Badanie Hubert i wsp., 2013 [32]</b></p>	<p>Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej oparte na wynikach stosowania iwakaftoru w rzeczywistej praktyce klinicznej po dopuszczeniu preparatu Kalydeco® do obrotu na terenie Francji, typ IVC<sup>^</sup>.</p> <p>Czas trwania badania: IV 2012 – V 2013.</p> <p><u>Badanie nieopublikowane.</u></p> <p>Ocena w skali Jadad/ NOS: nie dotyczy.</p> <p>Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: średni; jakość wyników: niska.</p>	<p>Pacjenci z mukowiscydozą i potwierdzoną mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i>.</p> <p><u>Schemat leczenia</u></p> <p>1. iwakaftor w dawce 150 mg co 12 godzin; N=57.</p> <p>Okres obserwacji: 12 miesięcy.</p>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiany wartości FEV<sub>1</sub>,</li> <li>- zmiany masy ciała,</li> <li>- zmiany stężenia chlorków w pocie,</li> <li>- profil bezpieczeństwa,</li> <li>- przyczyny modyfikacji/ zaprzestania terapii.</li> </ul>	<p>Nie dotyczy.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- pacjenci z mukowiscydozą i potwierdzoną mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i>.</p>

<sup>^</sup>podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews.

15.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Tabela 34. Charakterystyka populacji włączonej do badania Accurso i wsp., 2010 [1]-[2].

Cecha	Referencja [1]									
	Faza I						Faza II			
	Placebo/ Placebo N=4	Iwakaftor 25 /75 mg N=4	Iwakaftor 75 /25 mg N=4	Iwakaftor 75 /150 mg N=4	Iwakaftor 150 /75 mg N=4	Łącznie N=20	Placebo N=4	Iwakaftor 150 mg N=8	Iwakaftor 250 mg N=7	Łącznie N=19
<b>Płeć męska (n, %)</b>	2 (50%)	1 (25%)	4 (100%)	1 (25%)	1 (25%)	9 (45%)	3 (75%)	3 (38%)	4 (57%)	10 (53%)
<b>Płeć żeńska (n, %)</b>	2 (50%)	3 (75%)	0 (0,0%)	3 (75%)	3 (75%)	11 (55%)	1 (25%)	5 (63%)	3 (43%)	9 (47%)
<b>Rasa biała (n, %)</b>	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	20 (100%)	4 (100%)	8 (100%)	7 (100%)	19 (100%)
<b>Wiek (mediana, zakres [lata])</b>	36 (19–48)	31 (22–51)	41 (22–50)	26 (19–34)	21 (19–33)	30 (19–51)	24 (18–42)	23 (18–40)	21 (20–38)	21 (18–42)
<b>Indeks masy ciała; BMI (mediana, zakres)</b>	23 (22–29)	23 (20–24)	24 (19–27)	20 (19–24)	21 (17–26)	23 (17–29)	22 (21–23)	22 (20–23)	23 (20–25)	22 (20–25)
<b>Wartość FEV<sub>1</sub> 40 - &lt;70% wartości należnej (n, %)</b>	3 (75%)	3 (75%)	4 (100%)	2 (50%)	4 (100%)	16 (80%)	2 (50%)	5 (63%)	3 (43%)	10 (53%)
<b>Wartość FEV<sub>1</sub> 70% - &lt;90% wartości należnej (n, %)</b>	-	-	-	1 (25%)	-	1 (5%)	-	-	-	-
<b>Wartość FEV<sub>1</sub> &gt;90% wartości należnej (n, %)</b>	-	1 (25%)	-	1 (25%)	-	3 (15%)	2 (50%)	1 (13%)	1 (14%)	4 (21%)
<b>Stężenie chlorków w pocie (mediana, zakres [mmol/l])</b>	105,25 (97,0-112,0)	107,50 (60,0-117,0)	104,50 (102,0-117,0)	97,5, (92,0-102,5)	99,00 (83,0-104,0)	102,00 (60,0-117,0)	93,75 (88,0-109,5)	100,13 (86,75-112,5)	97,25 (84,75-115,75)	95,50 (84,75-115,75)

Tabela 35. Charakterystyka populacji włączonej do badania Ramsey i wsp., 2011 (STRIVE) [3]-[6].

Cecha	Referencja [3]		
	Grupa badana (iwakaftor) N=83	Grupa kontrolna (placebo) N=78	Łącznie N=161
<b>Płeć męska (n, %)</b>	39 (47%)	38 (49%)	77 (48%)
<b>Płeć żeńska (n, %)</b>	44 (53%)	40 (51%)	84 (52%)
<b>Rasa biała lub nie-latynoska (n, %)</b>	81 (98%)	77 (99%)	158 (98%)
<b>Dystrybucja geograficzna: Ameryka Północna (n, %)</b>	50 (60%)	50 (64%)	100 (62%)
<b>Dystrybucja geograficzna: Europa (n, %)</b>	23 (28%)	19 (24%)	42 (26%)
<b>Dystrybucja geograficzna: Australia (n, %)</b>	10 (12%)	9 (12%)	19 (12%)
<b>Wiek (średnia, zakres [lata])</b>	26,2 (12-53)	24,7 (12-53)	25,5 (12-53)
<b>Wiek: &lt;18 lat (n, %)</b>	19 (23%)	17 (22%)	36 (22%)
<b>Wiek: ≥18 lat (n, %)</b>	64 (77%)	61 (78%)	125 (78%)
<b>Indeks masy ciała; BMI (średnia, zakres [kg/wysokość w m<sup>2</sup>])</b>	21,7 (14,8–38,9)	21,9 (15,2-38,6)	21,8 (14,8-38,9)

Iwakaftor (Kalydeco®) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów z mutacją G551D lub innymi mutacjami bramkującymi w obrębie genu *CFTR*. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Potwierdzona infekcja <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n, %)	64 (77%)	57 (73%)	122 (76%)
Wartość FEV <sub>1</sub> (średnia, zakres [%wartości należnej])	63,5 (37,3-98,2)	63,7 (31,6-97,1)	63,6 (31,6-98,2)
Wartość FEV <sub>1</sub> <70% wartości należnej (n, %)	49 (59)	45 (58)	94 (58%)
Wartość FEV <sub>1</sub> ≥70% wartości należnej (n, %)	34 (41)	33 (42)	67 (42%)
Stężenie chlorków w pocie (średnia, zakres [mmol/l])	100,4 (74,5-128,0)	100,1 (58,0-121,5)	100,2 (58,0-128,0)
<b>Rodzaj mutacji w obrębie drugiego allelu genu <i>CFTR</i> [inny niż G551D] (n, %)</b>			
Klasa I	10 (12%)	11 (14%)	21 (13%)
Klasa II	70 (84%)	62 (79%)	132 (82%)
Klasa III	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)
Klasa IV	2 (2%)	2 (3%)	4 (2%)
Klasa V	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)
Nieznaną	1 (1%)	1 (1%)	2 (1%)

Tabela 36. Charakterystyka populacji włączonej do badania Davies i wsp., 2013 (ENVISION) [7]-[8].

Cecha	Referencja [7]		
	Grupa badana (iwakaftor) N=26	Grupa kontrolna (placebo) N=26	Łącznie N=52
Płeć męska (n, %)	9 (35%)	16 (62%)	25 (48%)
Płeć żeńska (n, %)	17 (65%)	10 (38%)	27 (52%)
Rasa nie-latynoska (n, %)	23 (88%)	24 (92%)	47 (90%)
Dystrybucja geograficzna: Ameryka Północna (n, %)	12 (46%)	15 (58%)	27 (52%)
Dystrybucja geograficzna: Europa (n, %)	6 (23%)	5 (19%)	11 (21%)
Dystrybucja geograficzna: Australia (n, %)	8 (31%)	6 (23%)	14 (27%)
Wiek (średnia, zakres [lata])	8,9 (6-12)	8,9 (6-12)	8,9 (6-12)
Wiek: 6-8 lat (n, %)	12 (46%)	13 (50%)	25 (48%)
Wiek: 9-11 lat (n, %)	11 (42%)	12 (46%)	23 (44%)
Wiek: 12 lat (n, %)	3 (12%)	1 (4%)	4 (8%)
Indeks masy ciała; BMI (średnia, zakres [kg/wysokość w m <sup>2</sup> ])	17,1 (14,2-26,0)	16,8 (13,8-22,1)	17,0 (13,8-26,0)
Wartość FEV <sub>1</sub> (średnia, zakres [%wartości należnej])	84,7 (52,4-133,8)	83,7 (44,0-116,3)	84,2 (44,0-133,8)
Wartość FEV <sub>1</sub> <70% wartości należnej (n, %)	4 (15%)	8 (31%)	12 (23%)
Wartość FEV <sub>1</sub> ≥70% ≤90% wartości należnej (n, %)	12 (46%)	6 (23%)	18 (35%)
Wartość FEV <sub>1</sub> >90% wartości należnej (n, %)	10 (38%)	12 (46%)	22 (42%)
Stężenie chlorków w pocie (średnia, zakres [mmol/l])	104,3 (54,0-128,0)	104,8 (92,0-121,0)	104,6 (54,0-128,0)
Ocena nasilenia objawów ze strony układu oddechowego; CFQ-R wersja dla	78 (33,3-100,0)	80 (25,0-100,0)	79 (25,0-100,0)

15.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



dzieci (średnia, zakres)			
Ocena nasilenia objawów ze strony układu oddechowego; CFQ-R wersja dla rodziców/ opiekunów (średnia, zakres)	81 (33,3-100,0)	81 (38,9-100,0)	81 (33,3-100,0)

Tabela 37. Charakterystyka populacji włączonej do badania Davies i wsp., 2013 [9]-[10].

Cecha	Referencja [9]	
	Grupa badana (iwakafator, następnie placebo) N=10	Grupa kontrolna (placebo, następnie iwakafator) N=10
Płeć męska (n, %)	4 (40%)	6 (60%)
Płeć żeńska (n, %)	6 (60%)	4 (40%)
Wiek (średnia, SD, zakres [lata])	13,4 (7,12); 8-33	19,8 (13,35); 9-43
Wskaźnik LCI (ang. <i>lung clearance Index</i> )	9,17 (1,66)	8,88 (1,46)
Indeks masy ciała; BMI (średnia, SD [kg/wysokość w m <sup>2</sup> ])	19,4 (3,71)	22,7 (6,96)
Wartość FEV <sub>1</sub> (średnia, SD [% wartości należnej])	101,8 (11,59)	92,6 (7,43)
Wartość FEV <sub>1</sub> <70% wartości należnej (n, %)	0 (0%)	0 (0%)
Wartość FEV <sub>1</sub> 70% <90% wartości należnej (n, %)	2 (20%)	3 (30%)
Wartość FEV <sub>1</sub> ≥90% wartości należnej (n, %)	8 (80%)	7 (70%)
Stężenie chlorków w pocie (średnia, SD, zakres [mmol/l])	97,10 (7,40); 82,0-105,0	86,17 (19,22); 49,0-105,0
Ocena nasilenia objawów ze strony układu oddechowego; CFQ-R (średnia, SD)	75,6 (18,2)	71,7 (13,4)

Tabela 38. Charakterystyka populacji włączonej do badania De Boeck i wsp., 2013/2014 (KONNECTION) [11]-[15].

Cecha	Referencja [12]	
	Grupa badana (iwakafator, następnie placebo) N=20	Grupa kontrolna (placebo, następnie iwakafator) N=19
Płeć męska (n, %)	13 (65,0%)	9 (47,4%)
Płeć żeńska (n, %)	7 (35,0%)	10 (52,6%)
Wiek (średnia, SD; mediana [lata])	23,8 (13,25); 24,0	21,7 (12,92); 15,0
Wiek: 6-11 lat (n, %)	3 (15,0%)	5 (26,3%)
Wiek: 12-17 lat (n, %)	6 (30,0%)	5 (26,3%)
Wiek: >18 lat (n, %)	11 (55,0%)	9 (47,4%)
Rasa biała (n, %)	15 (75,0%)	14 (73,7%)
Rasa czarna lub afro-amerykańska (n, %)	1 (5,0%)	1 (5,3%)

Iwakaftor (Kalydeco®) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów z mutacją G551D lub innymi mutacjami bramkującymi w obrębie genu *CFTR*. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Rasa/pochodzenie inne (n, %)	4 (20,0%)	4 (21,1%)
Dystrybucja geograficzna: Ameryka Północna (n, %)	11 (55,0%)	11 (57,9%)
Dystrybucja geograficzna: Europa (n, %)	9 (45,0%)	8 (42,1%)
<b>Genotyp – analizowane mutacje bramkujące (n, %)</b>		
S1251N	4 (20,0%)	4 (21,1%)
G178R	3 (15,0%)	3 (15,8%)
S549N	3 (15,0%)	3 (15,8%)
G1244E	1 (5,0%)	4 (21,1%)
S549R	2 (10,0%)	2 (10,5%)
G970R	3 (15,0%)	1 (5,3%)
G551S	1 (5,0%)	1 (5,3%)
S1255P	1 (5,0%)	0 (0,0%)
G1349D	1 (5,0%)	1 (5,3%)
Wartość FEV <sub>1</sub> (średnia, SD [% wartości należnej])	77,74 (21,57)	79,05 (20,89)
Wartość FEV <sub>1</sub> <70% wartości należnej (n, %)	7 (35,0%)	6 (31,6%)
Wartość FEV <sub>1</sub> ≥70% ≤90% wartości należnej (n, %)	6 (30,0%)	6 (31,6%)
Wartość FEV <sub>1</sub> >90% wartości należnej (n, %)	7 (35,0%)	7 (36,8%)
Indeks masy ciała; BMI (średnia, SD [kg/wysokość w m <sup>2</sup> ])	22,26 (4,12)	21,99 (5,88)
Stężenie chlorków w pocie (średnia, SD [mmol/l])	94,58 (22,74)	100,66 (12,755)

Tabela 39. Charakterystyka populacji włączonej do badania Altes i wsp., 2014 [16]-[17].

Numer pacjenta	Referencja [16]
	Grupa badana (iwakaftor, mutacja G551D)
Wiek (średnia, [lata]) - faza pojedynczo zamaskowana - faza otwarta	18,9 (N=8) 24,4 (N=9)

15.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Tabela 40. Charakterystyka populacji włączonej do badania Rowe i wsp., 2013 (GOAL) [24]-[25].

Numer pacjenta	Referencja [24]-[25]
	Grupa badana (iwakافتor, mutacja G551D) N=151
<b>Płeć żeńska (n, %)</b>	70 (46,4%)
<b>Wiek (średnia, SD [lata])</b>	21,1 (11,4)
Wiek: 6-11 lat (n, %)	38 (25%)
Wiek: 12-17 lat (n, %)	32 (21%)
Wiek 18-29 lat (n, %)	51 (34%)
Wiek >30 (n, %)	30 (20%)
<b>Rasa biała (n, %)</b>	145 (96%)
Hiszpanie (n, %)	2 (1%)
Rasa czarna lub afro-amerykańska (n, %)	3 (2%)
Rasa/pochodzenie inne (n, %)	1 (1%)
<b>Pacjenci heterozygotyczni względem mutacji F508del (n, %)</b>	109 (72,2%)
<b>Indeks masy ciała; BMI (średnia, SD [kg/wysokość w m<sup>2</sup>])</b>	21,3 (4,5%)
<b>Wartość FEV<sub>1</sub> (średnia, SD [% wartości należnej])</b>	82,6 (25,6%)
<b>Wartość FVC (średnia, SD [% wartości należnej])</b>	101,4 (24,2%)
Potwierdzona infekcja <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n, %)	75 (52%)
<b>Rodzaj mutacji w obrębie drugiego allelu genu <i>CFTR</i> [inny niż G551D] (n, %)</b>	
Klasa I	10 (7%)
Klasa II	114 (75%)
Klasa III	2 (1%)
Klasa IV	4 (3%)
Klasa V	8 (5%)
Nieznana	13 (9%)
<b>Aktywność genu <i>CFTR</i> z mutacją inną niż G551D (n, %)</b>	
Nieaktywny	132 (87%)
Częściowo aktywny	7 (5%)
Nieznana	12 (8%)

Tabela 41. Charakterystyka populacji włączonej do badania Sheikh i wsp., 2014 [28].

Numer pacjenta	Referencja [28]
	Grupa badana (iwakaftor, mutacja G551D) N=10
Płeć żeńska (n, %)	6 (60%)
Płeć męska (n, %)	4 (40%)
Wiek (średnia, SD [lata])	20,9 (10,8)
Rasa kaukaska (n, %)	10 (100%)
Pacjenci heterozygotyczni pod względem mutacji F508del (n, %)	8 (80%)
Kolonizacja dróg oddechowych metycylinoopornym <i>S. aureus</i>	6 (60%)
Kolonizacja dróg oddechowych metycylinowrażliwym <i>S. aureus</i>	3 (30%)
Kolonizacja dróg oddechowych <i>P. aeruginosa</i>	4 (40%)
Niewydolność trzustki	8 (80%)
Cukrzyca związana z mukowiscydozą	0 (0%)

Tabela 42. Charakterystyka populacji włączonej do badania Sheikh i wsp., 2014 [29].

Numer pacjenta	Referencja [29]
	Grupa badana (iwakaftor, mutacja G551D) N=12
Płeć żeńska (n, %)	8 (66,6%)
Płeć męska (n, %)	4 (33,3%)
Wiek (mediana, zakres [lata])	17 (10 - 44)
Rasa kaukaska (n, %)	12 (100%)
Pacjenci heterozygotyczni pod względem mutacji F508del/G551D (n, %)	8 (66,6%)
Choroba zatok o ciężkim (ang. <i>severe</i> ) nasileniu (na podstawie badania CT)	7 (58,3%)
Niewydolność trzustki	10 (83,3%)
Cukrzyca związana z mukowiscydozą	0 (0%)

Tabela 43. Charakterystyka populacji włączonej do badania Barry i wsp., 2014 [30].

Cecha	Referencja [30]	
	Grupa badana (iwakaftor, mutacja G551D) N=21	Grupa kontrolna (iwakaftor; mutacja non-G551D) N=35
Płeć męska (n, %)	10 (48%)	18 (51%)
Wiek (mediana, zakres [lata])	22 (20-31)	23 (21-27)

15.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Rozpoznanie cukrzycy	10 (48%)	17 (49%)
Schorzenia wątroby związane z mukowiscydozą	6 (29%)	6 (17%)
Stosowanie tlenoterapii w warunkach domowych	12 (57%)	19 (54%)
Obecność na liście oczekujących na przeszczep płuc	0 (0%)	2 (6%)
Wartość FVC (średnia, SD [litry])	2,03 (0,87)	2,14 (0,78)
Wartość FEV <sub>1</sub> (średnia, SD [% wartości należnej]/ [litry])	26,5% (7,2)/ 0,91 (0,30)	30,3% (7,5)/ 1,08 (0,29)
Waga (mediana, zakres [kg])	49,8 (44,4-60,7)	54,0 (49,0-62,4)
Wskaźnik BMI (średnia, SD [kg/m <sup>2</sup> ])	19,1 (2,9)	20,2 (5,2)
Czas trwania antybiotykoterapii doustnej [liczba dni/ rok]	7 (0-20)	8 (0-28)
Czas trwania antybiotykoterapii dożylniej w ośrodkach klinicznych [liczba dni/ rok]	23 (14-83)	33 (2-55)
Czas trwania antybiotykoterapii dożylniej w warunkach domowych [liczba dni/ rok]	20 (0-61)	14 (0-60)
Czas trwania antybiotykoterapii dożylniej łącznie [liczba dni/ rok]	74 (39-121)	66 (29-112)

Tabela 44. Charakterystyka populacji włączonej do badania Hebestreit i wsp., 2013 [31].

Numer pacjenta	Referencja [31]
	Grupa badana (iwakafator, mutacja G551D) N=14
Płeć męska (n, %)	7 (50%)
Wiek (średnia, SD [lata])	34 (8)
Wartość FEV <sub>1</sub> (średnia, SD [% wartości należnej])	25,0% (7,5)
Waga (średnia, SD [kg])	56 (10)
Wskaźnik BMI (średnia, SD [kg/m <sup>2</sup> ])	19,9 (3,2)
Wartość FVC (średnia, SD [% wartości należnej])	53,5 (16,0)
Wskaźnik RV/TLC (średnia, SD [% wartości należnej])	232 (58)

Tabela 45. Charakterystyka populacji włączonej do badania Hubert i wsp., 2013 [32].

Numer pacjenta	Referencja [32]
	Grupa badana (iwakafator, mutacja G551D) N=57
Płeć męska/ płeć żeńska (n)	34/ 23
Wiek (średnia, zakres [lata])	21,1 (6,1-51,8)
Wartość FEV <sub>1</sub> (średnia, SD [% wartości należnej])	73,8% (25,0)



## 15.5. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania strony internetowej rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) odnaleziono 12 badań nieopublikowanych, dotyczących zastosowania iwakaftoru w leczeniu mukowiscydozy. Badania te, wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Kalydeco® stosowanego w terapii pacjentów z mukowiscydozą związaną z mutacją G551D, a także innymi typami mutacji w obrębie genu *CFTR*, w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 46. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania iwakaftoru (produkt leczniczy Kalydeco®) w leczeniu mukowiscydozy [39], [40], [41], [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48], [49], [50].

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[39]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01784419 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Short Term Effects of Ivacaftor in Non-G551D Cystic Fibrosis Patients. <u>Sponsor badania:</u> University of California, San Francisco.	Badanie interwencyjne, randomizowane, z podwójnym zamaskowaniem. Końcowa klasyfikacja: badanie oceniające skuteczność kliniczną. Cel: skryning.	Aktualnie trwa rekrutacja pacjentów (grudzień 2014).	wiek $\geq 6$ lat, potwierdzenie jednej z dwóch mutacji powodujących mukowiscydozę – innych niż mutacja G551D i stężenie chlorków w pocie $\geq 55$ mmol.	30	<u>grupa badana:</u> iwakaftor w dawce 150 mg/2x dobę, przez 2 tygodnie, okres wymywania ( <i>wash-out period</i> ), następnie placebo/ 2x dobę przez 2 tygodnie. <u>grupa kontrolna:</u> placebo/2x dobę przez 2 tygodnie, okres wymywania ( <i>wash-out period</i> ), następnie iwakaftor w dawce 150 mg/2x dobę, przez 2 tygodnie.	październik 2013/ grudzień 2015.
[40]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01705145. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Phase 3, 2-Part, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ivacaftor Treatment in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 2 Through 5 Years of Age and Have a CFTR Gating Mutation. <u>Sponsor badania:</u> Vertex Pharmaceuticals Incorporated.	Badanie interwencyjne III fazy, otwarte, bez grupy kontrolnej. Cel: leczenie.	Badanie zakończone (grudzień 2014).	wiek: 2-5 lat, potwierdzenie mutacji „bramkującej” genu <i>CFTR</i> (mutacje III klasy powodujące zaburzenia regulacji kanału chlorkowego) na co najmniej jednym allele.	43	Część A: iwakaftor w dawce 50 mg (<14 kg) lub 75 mg ( $\geq 14$ kg)/2x dobę przez pierwsze 3 dni. Część B: iwakaftor w dawce 50 mg lub 75 mg/2x dobę przez 24 tygodnie.	grudzień 2012/ marzec 2014.
[41]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01946412. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Phase 3, 2-Arm, Roll-Over Study to Evaluate the Long-term Safety and Pharmacodynamics of Ivacaftor Treatment in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis and a CFTR Gating Mutation. <u>Sponsor badania:</u> Vertex Pharmaceuticals	Badanie interwencyjne, bez randomizacji, otwarte, III fazy. Końcowa klasyfikacja: badanie oceniające profil bezpieczeństwa. Cel: leczenie.	Rekrutacja pacjentów – tylko na zaproszenie (grudzień 2014).	pacjenci, którzy ukończyli badanie NCT01705145, wiek $\geq 2$ lat.	33	<u>grupa badana:</u> iwakaftor w dawce 50 mg (wiek: 2-<6 lat; <14 kg), 75 mg (wiek: 2-<6 lat; $\geq 14$ kg) lub 150 mg (wiek $\geq 6$ lat)/2x dobę.	grudzień 2013/ listopad 2015.

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
	Incorporated.						
[42]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01937325. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Airway Infection, Inflammatory Markers and Exercise Capacity in Patients With Cystic Fibrosis and at Least One G551D Mutation Taking VX-770 (Ivacaftor). <u>Sponsor badania:</u> The Alfred.	Badanie interwencyjne, randomizowane, z podwójnym zamaskowaniem, IV fazy. Końcowa klasyfikacja: badanie oceniające skuteczność kliniczną. Cel: naukowy.	Nie rozpoczęto jeszcze rekrutacji pacjentów (grudzień 2014).	wiek: 16-75 lat, potwierdzenie mutacji G551D na co najmniej jednym allele genu <i>CFTR</i> , FEV <sub>1</sub> >25% wartości należnej.	20	<u>grupa badana:</u> iwakaftor w dawce 150 mg/2x dobę, przez 28 dni. <u>grupa kontrolna:</u> placebo/2x dobę, przez 28 dni (schemat skrzyżowany).	październik 2013/ czerwiec 2014.
[43]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01707290. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Phase 3, Two-Arm, Rollover Study to Evaluate the Safety of Long Term Ivacaftor Treatment in Subjects 6 Years of Age and Older With Cystic Fibrosis and a Non-G551D CFTR Mutation. <u>Sponsor badania:</u> Vertex Pharmaceuticals Incorporated.	Badanie interwencyjne, bez randomizacji, otwarte, III fazy. Końcowa klasyfikacja: badanie oceniające skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa. Cel: leczenie.	Badanie w toku, rekrutacja pacjentów została zakończona (grudzień 2014).	pacjenci, którzy ukończyli badania NCT01614457, NCT01614470 lub/i NCT0168580, wiek ≥6 lat, potwierdzenie mutacji innej niż mutacja G551D genu <i>CFTR</i> .	125	<u>grupa badana:</u> iwakaftor w dawce 150 mg/2x dobę, przez okres do 104 tygodni.	luty 2013/ lipiec 2016
[44]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01685801. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Pilot Study Testing the Effect of Ivacaftor on Lung Function in Subjects With Cystic Fibrosis, Residual CFTR Function, and FEV <sub>1</sub> ≥40% Predicted. <u>Sponsor badania:</u> Vertex Pharmaceuticals Incorporated.	Badanie interwencyjne, randomizowane, z podwójnym zamaskowaniem, II fazy. Końcowa klasyfikacja: badanie oceniające skuteczność kliniczną. Cel: leczenie.	Badanie zakończone (grudzień 2014).	wiek ≥12 lat, potwierdzenie mutacji powodującej zaburzenia funkcji białka CFTR na co najmniej jednym allele genu <i>CFTR</i> , stężenie chlorków w pocie ≤80 mmol/l, FEV <sub>1</sub> ≥40% wartości należnej.	24	<u>grupy otrzymujące iwakaftor oraz placebo w 4 różnych sekwencjach:</u> (m.in.: iwakaftor w dawce 150 mg/2x dobę, placebo, iwakaftor, placebo, iwakaftor » leczenie bez zamaskowania).	wrzesień 2012/ marzec 2014
[45]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT02039986. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Effects of Ivacaftor (Kalydeco) Treatment Upon Insulin and Incretin Secretion in Patients With Cystic Fibrosis. <u>Sponsor badania:</u> Children's Hospital of Philadelphia.	Badanie obserwacyjne, kohortowe.	Aktualnie trwa rekrutacja pacjentów (grudzień 2014).	wiek ≥6 lat, potwierdzenie mutacji G551D lub innej mutacji genu <i>CFTR</i> , w przypadku których zastosowanie iwakaftoru będzie odpowiednie ze względu na wskazania rejestracyjne.	12	<u>grupa badana:</u> iwakaftor w dawce 150 mg/2x dobę.	styczeń 2014/ styczeń 2016
[46]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01863238. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> An Ocular Safety Study of Ivacaftor-Treated Pediatric Patients 11 Years of Age or Younger With Cystic Fibrosis. <u>Sponsor badania:</u> Vertex Pharmaceuticals Incorporated.	Badanie obserwacyjne, kohortowe.	Badanie w toku, rekrutacja pacjentów została zakończona (grudzień 2014).	wiek: 6-11 lat, leczenie za pomocą zarejestrowanego w USA produktu leczniczego zawierającego iwakaftor.	95	<u>grupa badana:</u> iwakaftor w dawce 150 mg/2x dobę.	maj 2013/ czerwiec 2016

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[47]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT02141464. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Energy Balance and Weight Gain With Ivacaftor Treatment of CFTR Gating Mutations. <u>Sponsor badania:</u> Children's Hospital of Philadelphia.	Badanie obserwacyjne, prospektywne, kohortowe.	Aktualnie trwa rekrutacja pacjentów (grudzień 2014).	wiek $\geq 6$ lat, potwierdzenie co najmniej 1 mutacji typu bramkującego w obrębie genu <i>CFTR</i> , ogólnie dobry stan zdrowia.	24	<u>grupa badana:</u> iwakaftor w dawce 150 mg/2x dobę.	marzec 2014/ kwiecień 2015
[48]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01549314. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Cystic Fibrosis Related Bone Disease: the Role of CFTR. <u>Sponsor badania:</u> Massachusetts General Hospital.	Badanie obserwacyjne, prospektywne, kohortowe.	Aktualnie trwa rekrutacja pacjentów (grudzień 2014).	wiek: 6-75 lat, potwierdzona mutacja G551D na co najmniej 1 allelu genu <i>CFTR</i> , stosowanie iwakaftoru w czasie ostatnich 6 miesięcy lub zamiar rozpoczęcia terapii.	90	<u>grupy (kohorty) analizowane:</u> - chorzy przyjmujący iwakaftor, - chorzy nie stosujący iwakaftoru, - osoby zdrowe.	kwiecień 2012/ grudzień 2016
[49]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01381289. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> VX-770 Expanded Access Program (EAP). <u>Sponsor badania:</u> Vertex Pharmaceuticals Incorporated.	Program rozszerzonego dostępu.	Program zakończony; produkt jest dostępny w obrocie.	potwierdzona mukowiscydoza (stężenie chlorków w pocie $\geq 60$ mmol/l, 2 mutacje powodujące chorobę, przewlekła choroba oskrzelowo-płucna, zaburzenia w obrębie układu pokarmowego/ stanu odżywienia), mutacja G551D na co najmniej 1 allelu genu <i>CFTR</i> , wiek $\geq 6$ lat, FEV <sub>1</sub> $\leq 40\%$ wartości należnej lub/ i oczekiwanie na przeszczep płuc.	bd	iwakaftor w dawce 150 mg/2x dobę.	2011/ 2012
[50]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT02194881. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Ivacaftor in French Patients With Cystic Fibrosis and a G551D Mutation - Efficacy and Safety Results After the First Year of Treatment in the Real Life Setting. <u>Sponsor badania:</u> Assistance Publique - Hôpitaux de Paris.	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe.	Nie rozpoczęto jeszcze rekrutacji pacjentów (grudzień 2014).	wiek $\geq 6$ lat, potwierdzona mutacja G551D na co najmniej 1 allelu genu <i>CFTR</i> .	58	iwakaftor w dawce 150 mg/2x dobę.	sierpień 2014/ maj 2015

## 15.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 8 badań klinicznych o niższej wiarygodności, w których oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania iwakaftoru (produkt leczniczy Kalydeco<sup>®</sup>) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów z mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*;

- 1 otwarte, prospektywne badanie kliniczne przeprowadzone bez grupy kontrolnej o akronimie PERSIST, będące kontynuacją badań RCT III fazy (ang. *open-label extension*) [18]-[23],
- 2 otwarte, prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej o akronimach GOAL [24]-[25] oraz CORK [26]-[27] oparte na wynikach stosowania iwakaftoru w rzeczywistej praktyce klinicznej,
- 2 otwarte, prospektywne badania kliniczne przeprowadzone bez grupy/ kohorty kontrolnej [28], [29],
- 2 badania retrospektywne oparte na wynikach zastosowania iwakaftoru w ramach tzw. programu rozszerzonego dostępu (ang. *compassionate use programme*) przed dopuszczeniem produktu leczniczego Kalydeco<sup>®</sup> do obrotu lub decyzją o finansowaniu preparatu ze środków publicznych [30], [31],
- 1 badanie retrospektywne oparte na wynikach stosowania iwakaftoru w rzeczywistej praktyce klinicznej [32].

W niniejszym rozdziale uwzględniono również 6 opisów przypadków (ang. *case-report*) z zakresu oceny efektów klinicznych zastosowania iwakaftoru u chorych z mukowiscydozą oraz mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR* [33], [34], [35], [36], [37] oraz u jednego pacjenta z mutacją S549N na jednym allelu genu *CFTR* [38]. Uwzględnione badania retrospektywne [30], [31] oraz raporty przypadków (za wyjątkiem przypadku z ref. [37]) dotyczyły zastosowania iwakaftoru u ciężko chorych pacjentów.

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski wynikające z powyższych badań klinicznych o niższej wiarygodności. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione w rozdziale 7.2. niniejszego opracowania.

**Tabela 47. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności [18]-[23], [24]-[25], [26]-[27], [28], [29], [30], [31], [32], [33], [34], [35], [36], [37], [38].**

<b>Badanie o akronimie PERSIST [18]-[23]</b>	
<p>Do otwartego badania o akronimie PERSIST włączono pacjentów, którzy brali wcześniej udział w randomizowanych badaniach klinicznych III fazy tj. badaniu STRIVE [3]-[6] oraz badaniu ENVISION [7]-[8] (<math>FEV_1 &gt;40\%</math> wartości należnej) włączonych do niniejszego opracowania. Pacjenci, którzy otrzymywali wcześniej iwakaftor lub placebo, w ramach badania PERSIST poddani zostali leczeniu iwakaftorem w dawce 150 mg, podawanym co 12 godzin przez łączny okres kolejnych 96 tygodni. Wstępne wyniki badania raportowane po 12 tygodniach leczenia u chorych uczestniczących wcześniej w badaniu o akronimie STRIVE przedstawiono w abstrakcie [18]. Bardziej szczegółowe wyniki, w tym także wstępne wyniki raportowane w populacji pediatrycznej biorącej uprzednio udział w badaniu o akronimie ENVISION przedstawione zostały w oparciu o dane z raportów (opracowania wtórne) dostarczonych przez Zamawiającego [57], [58]. W doniesieniu konferencyjnym [22] przedstawiono dane uzyskane przez pacjentów uczestniczących w badaniach STRIVE [3]-[6] oraz ENVISION [7]-[8], a następnie w badaniu PERSIST, po upływie 3 lat. Natomiast ostateczne wyniki dotyczące długoterminowej (144 tygodnie) oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania iwakaftoru uzyskane po przeprowadzeniu badania PERSIST przedstawiono w publikacji pełnotekstowej opublikowanej w październiku 2014 roku [19].</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Do badania o akronimie PERSIST włączonych zostało odpowiednio: 77 oraz 67 pacjentów otrzymujących iwakaftor lub placebo w ramach badania RCT o akronimie STRIVE oraz odpowiednio 26 i 22 pacjentów otrzymujących iwakaftor lub placebo w ramach badania RCT o akronimie ENVISION. Spośród 192 włączonych pacjentów badanie ukończyło 173 (90%) chorych [19]. Pacjenci, którzy podczas badań STRIVE oraz ENVISION przyjmowali iwakaftor charakteryzowali się większą wagą, wyższą wartością wskaźników <math>FEV_1</math>, BMI, BMI dostosowanego do wieku (standaryzowanego z-score) oraz wagą dostosowaną do wieku (standaryzowaną z-score) niż pacjenci przyjmujący placebo [19]. Wśród pacjentów, którzy otrzymywali iwakaftor podczas badania STRIVE, średnia bezwzględna zmiana poprawy funkcji płuc mierzona za pomocą parametru <math>FEV_1</math> była obserwowana już w 15. dniu badania STRIVE, a w 48. tygodniu wynosiła 9,4 punktów procentowych. U tych pacjentów odpowiedź na leczenie utrzymywała się przez kolejne 96. tygodni badania PERSIST (w sumie 144 tygodni), a wskaźnik <math>FEV_1</math> wyniósł <math>9,1 \pm 10,8</math> punktów procentowych w 96 tygodniu leczenia i <math>9,4 \pm 10,8</math> punktów procentowych w 144 tygodniu leczenia [19]. W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej placebo, stopień poprawy parametru <math>FEV_1</math> w 15. dniu trwania badania PERSIST był zbliżony do tego obserwowanego w 15. dniu trwania badania STRIVE w grupie chorych stosujących iwakaftor. Spośród pacjentów stosujących uprzednio placebo, u 8 chorych wartość <math>FEV_1</math> w trakcie rozpoczęcia badania PERSIST wynosiła <math>&lt;40\%</math>. W tej grupie pacjentów, średnia wartość <math>FEV_1</math> wynosiła 34,5% wartości należnej w momencie rozpoczęcia badania STRIVE, natomiast bezwzględna zmiana (poprawa) raportowana w 15. dniu oraz po 12 tygodniach trwania badania PERSIST wyniosła odpowiednio: 10,8 oraz 13,0 punktów procentowych [18]. Z kolei w 48. i 96. tygodniu wskaźnik <math>FEV_1</math> wyniósł odpowiednio <math>9,4 \pm 8,5</math> punktów procentowych oraz <math>9,5 \pm 11,2</math> punktów procentowych [19].</p> <p>Bezwzględna zmiana (poprawa) wartości parametru <math>FEV_1</math> raportowana u pacjentów poddanych terapii iwakaftorem w badaniu STRIVE utrzymywała się przez kolejne 48 tygodni trwania badania PERSIST, natomiast poprawa w zakresie funkcji płuc była najbardziej widoczna w przypadku pacjentów, którzy w ramach wcześniejszego badania otrzymywali placebo.</p> <p>Poprawa w odniesieniu do nasilenia objawów płucnych oceniana przez pacjentów za pomocą kwestionariusza CFQ-R i uzyskana w wyniku wcześniejszej terapii iwakaftorem również utrzymywała się w trakcie trwania badania PERSIST. [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>Wyniki obserwowane w otwartym badaniu o akronimie PERSIST wskazują, że korzyści kliniczne wynikające z zastosowania iwakaftoru tj. poprawa funkcji płuc mierzona wzrostem parametru <math>FEV_1</math>, wzrost masy ciała i wskaźnika BMI oraz poprawa jakości życia oceniana według kwestionariusza CFQ-R w zakresie stopnia redukcji objawów płucnych, utrzymywały się przez okres trwania badania tj. do 144. tygodnia od rozpoczęcia terapii. Ponadto, długotrwałe stosowanie iwakaftoru nie wiązało się z pogorszeniem tolerancji leku (nasilenia istniejących działań niepożądanych) ani wystąpieniem jakichkolwiek nowych działań niepożądanych; profil bezpieczeństwa iwakaftoru był bardzo dobry i zbliżony do tego obserwowanego przez 48 tygodni trwania badań RCT o akronimach STRIVE i ENVISION. Dodatkowo, częstość występowania ciężkich działań niepożądanych była stała w trakcie trwania zarówno badań RCT, jak i badania PERSIST, co</p>

[REDACTED]

[REDACTED] Pacjenci, którzy początkowo zostali przydzieleni do grupy otrzymującej placebo wykazywali minimalne zmiany wagi podczas badania STRIVE. Jendak po wprowadzeniu leczenia iwakaftorem wszyscy pacjenci wykazywali podobne zmiany masy ciała jak te zaobserwowane w grupie przyjmującej iwakaftor podczas badania STRIVE [19]. W przypadku pacjentów otrzymujących wcześniej placebo w ramach badania STRIVE, średnia zmiana w zakresie masy ciała względem wartości wyjściowych w badaniu PERSIST wyniosła  $+2,7 \pm 2,6$  kg w 24. tygodniu oraz  $3,3 \pm 3,7$  kg w 48. tygodniu trwania badania [57]. Ogólnie, po 96 tygodniach przyjmowania iwakaftoru w trakcie badania PERSIST, bezwzględna zmiana masy ciała wynosiła  $+3 \pm 4,7$  kg (dla pacjentów otrzymujących placebo w trakcie badania STRIVE) i  $+3,7 \pm 6,5$  kg (dla pacjentów otrzymujących iwakaftor w trakcie badania STRIVE). Po 144 tygodniach leczenia iwakaftorem średnia bezwzględna zmiana masy ciała w grupie dorosłych pacjentów wynosiła  $4,1 \pm 7,1$  kg. U dzieci przydzielonych do grupy otrzymującej iwakaftor w trakcie badania ENVISION wzrost masy ciała był znacznie większy niż w przypadku grupy otrzymującej placebo [19]. Średnia, bezwzględna zmiana masy ciała pacjentów pediatrycznych względem wartości wyjściowych w badaniu ENVISION wyniosła aż  $+8,5 \pm 3,8$  kg w 24. tygodniu trwania badania PERSIST. U pacjentów pediatrycznych przyjmujących wcześniej placebo, średnia zmiana masy ciała względem wartości wyjściowych w badaniu PERSIST wyniosła  $+3,7 \pm 2,0$  kg w 24. tygodniu trwania badania [57]. Ogólnie, po 96 tygodniach przyjmowania iwakaftoru w trakcie badania PERSIST, bezwzględna zmiana masy ciała wynosiła  $10,1 \pm 4,1$  kg (dla pacjentów otrzymujących placebo w trakcie badania ENVISION) i  $10,5 \pm 4,7$  kg (dla pacjentów otrzymujących iwakaftor w trakcie badania ENVISION). Po 144 tygodniach leczenia iwakaftorem średnia bezwzględna zmiana masy ciała w grupie pacjentów pediatrycznych wynosiła  $14,8 \pm 5,7$  kg [19].

Podobnie jak przyrosty wagi kształtowały się zmiany wskaźnika BMI. Średnia zmiana BMI w grupie pacjentów przyjmujących placebo w trakcie badania STRIVE wynosiła:  $1,2 \pm 1,3$  kg/m<sup>2</sup> w 48. tygodniu badania PERSIST oraz  $1,0 \pm 1,6$  kg/m<sup>2</sup> w 96. tygodniu badania PERSIST. Natomiast w grupie pacjentów przyjmujących iwakaftor w trakcie badania STRIVE wynosiła:  $1,0 \pm 2,1$  kg/m<sup>2</sup> w 96. tygodniu leczenia i  $1,2 \pm 2,2$  kg/m<sup>2</sup> w 144. tygodniu leczenia. Z kolei średnia zmiana BMI dostosowanego do wieku (standaryzowanego wskaźnik z-score) w grupie pacjentów przyjmujących placebo w trakcie badania ENVISION wynosiła:  $0,34 \pm 0,3$  kg/m<sup>2</sup> w 48. tygodniu trwania badania PERSIST i  $0,37 \pm 0,5$  kg/m<sup>2</sup> w 96. tygodniu trwania badania PERSIST. Natomiast w grupie pacjentów przyjmujących iwakaftor w trakcie badania ENVISION wynosiła:  $0,32 \pm 0,5$  kg/m<sup>2</sup> w 96. tygodniu leczenia i  $0,3 \pm 0,6$  kg/m<sup>2</sup> w 144. tygodniu leczenia [19].

W przypadku pacjentów stosujących wcześniej placebo, oszacowany wskaźnik dla braku zaostrzeń objawów płucnych (ang. *exacerbation-free rate*) w 48. tygodniu trwania badania

[REDACTED]

Ponadto, po upływie 3 lat roczny spadek wartości FEV<sub>1</sub> oszacowano na 0,81 punktu procentowego [22].

[REDACTED]

sugeruje, że wraz z wydłużeniem czasu ekspozycji na iwakaftor, w tym także u dzieci, nie wzrasta istotnie klinicznie ryzyko wystąpienia jakichkolwiek ciężkich działań niepożądanych.

<p>[Redacted text]</p> <p>Do działań niepożądanych określonych jako ciężkie należały: zaostrzenie objawów płucnych i krwioplucie (pacjenci, którzy uczestniczyli w badaniu STRIVE) oraz zaostrzenie objawów płucnych, obniżenie funkcji płuc i ból brzucha (pacjenci, którzy uczestniczyli w badaniu ENVISION). Inne ciężkie działania niepożądane, które wystąpiły podczas badania PERSIST to: grypa (3 przypadki), zespół zaburzeń drożności jelita biodrowego (3 przypadki), ból głowy (2 przypadki), zaparcia (2 przypadki). Natomiast działaniami niepożądanymi, które spowodowały przerwanie leczenia były: depresja i niewydolność kory nadnerczy (2. pacjentów uczestniczących w badaniu STRIVE) oraz wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej (pacjent uczestniczący w badaniu ENVISION). Średni poziom aminotransferaz wątrobowych utrzymywał się na prawidłowym poziomie aż do 96. tygodnia badania PERSIST. U dziewięciu pacjentów stwierdzono wzrost poziomu transaminaz, któremu nie towarzyszył wzrost poziomu bilirubiny. Badania PERSIST nie ukończyło łącznie 19 pacjentów z czego: 6 pacjentów (3%) z powodu niezgodności z wymogami badania (protokołem), 6 pacjentów (3%) cofnęło zgodę na udział w badaniu, trzech pacjentów (2%) z powodu wystąpienia działań niepożądanych, dwóch pacjentów (2%) z powodu śmierci (samobójstwo; zaostrzenie zmian płucnych), jedna pacjentka z powodu ciąży oraz jeden pacjent z powodu konieczności podania innych leków [19].</p>	
<b>Badanie o akronimie GOAL [24]-[25]</b>	
<p>Prospektywne badanie obserwacyjne zostało oparte na wynikach zastosowania iwakaftoru w ramach praktyki klinicznej w 28 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie po dopuszczeniu produktu leczniczego Kalydeco® do obrotu. W badaniu przedstawiono wyniki dotyczące 151 pacjentów z potwierdzoną mutacją <b>G551D na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i></b> i w większości (72,2%) heterozygotycznych względem mutacji F508del, w wieku 21,1 lat (średnia). Badanie trwało 6 miesięcy, ukończyło je 133/151 (88%) pacjentów.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Po 6 miesiącach leczenia iwakaftorem obserwowano istotny statystycznie wzrost (poprawę) wartości parametru FEV<sub>1</sub> do wartości 82,6 ± 25,6% (średnia ± SD); średnia zmiana analizowanego parametru wyniosła 6,7% [95% CI: 4,9; 8,5; p&lt;0,001]. Istotną statystycznie poprawę wartości FEV<sub>1</sub> zaobserwowano już po upływie 1 miesiąca leczenia (średnia zmiana wyniosła 6,7% [95% CI: 5,2; 8,3; p&lt;0,001]). Poprawę zaobserwowano także w odniesieniu do wartości parametru FVC (natężonej pojemności życiowej), którego średnia zmiana wyniosła 6,2% [95% CI: 4,3; 8,1; p&lt;0,001].</p> <p>U pacjentów odnotowano również istotny statystycznie wzrost masy ciała względem wartości wstępnych, średnia zmiana wyniosła 2,5 kg [95% CI: 1,9; 3,1; p&lt;0,001], a także wzrost</p>	<p>Wyniki badania wykazały, że terapia iwakaftorem wiązała się z istotną klinicznie i statystycznie poprawą funkcji płuc mierzonej za pomocą parametru FEV<sub>1</sub> oraz FVC, a także redukcją stężenia chlorków w pocie i wzrostem masy ciała oraz poprawą jakości życia pacjentów w przebiegu mukowiscydozy z potwierdzoną mutacją G551D na</p>

## 15.6. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności

<p>wskaźnika BMI, który po 6 miesiącach leczenia wyniósł 0,8 kg/m<sup>2</sup> [95% CI: 0,6; 1,0; p&lt;0,001]. Istotny statystycznie wzrost masy ciała względem wartości wstępnych zaobserwowano już po upływie 1 miesiąca leczenia (średnia zmiana wyniosła 1,2 kg [95% CI: 0,93; 1,4; p&lt;0,0001]).</p> <p>W wyniku leczenia iwakafteorem wykazano także istotną statystycznie redukcję stężenia chlorków w pocie względem wartości wstępnych (102,9 ± 13,8 mmol/L); średnia zmiana wyniosła -53,8 ± 22,2 [95% CI: -57,7; -49,9; p&lt;0,001], a poprawę zaobserwowano już po upływie 1 miesiąca terapii (-55,2 ± 23,6 mmol/L).</p> <p>Istotną statystycznie poprawę odnotowano również w zakresie jakości życia pacjentów w odniesieniu do: zmniejszenia nasilenia objawów płucnych ocenianych za pomocą kwestionariusza CFQ-R (7,4 ± 19,1 [95% CI: 4,1; 10,7; p&lt;0,001]), kwestionariusza CFRSD (ang. <i>Cystic Fibrosis Respiratory Symptom Diary</i>; -9,0 ± 14,9 [95% CI: -11,6; -6,4; p&lt;0,001]) i testu SNOT-20 (ang. <i>Sino-Nasal Outcome Test</i>; -0,24 ± 0,65 [95% CI: -0,35; -0,13; p&lt;0,001]). Odnotowane zmiany wartości analizowanych punktów końcowych były porównywalne we wszystkich grupach wiekowych, z wyjątkiem najmłodszych pacjentów (grupa wiekowa 6–11 lat), którzy wykazywali mniejsze zmiany w wartościach FEV<sub>1</sub>% i CFQ-R, co mogło być spowodowane mniejszym stopniem zaostrzenia choroby na początku badania.</p> <p>Ponadto, zaobserwowano znaczącą poprawę pod względem redukcji częstości hospitalizacji (p&lt;0,001) oraz częstości występowania zakażenia <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (po 6 miesiącach terapii iwakafteorem odsetek pacjentów, u których stwierdzono obecność przyjmniejszej jednej kolonii <i>P. aeruginosa</i> w hodowli wyprowadzonej z materiału pobranego z układu oddechowego) zmniejszył się o 18,8% [95% CI: 7,1; 30,6; p=0,003] w odniesieniu do wartości początkowych.</p> <p>Znaczącą poprawę odnotowano także w zakresie oczyszczania śluzowo-rzęskowego (p&lt;0,001), wartości pH przewodnika pokarmowego oraz mikrobiomu występującego w płwocinie.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Nie raportowano.</p>	<p>co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i>.</p>
<p><b>Badanie o akronimie CORK [26]-[27]</b></p>	
<p>Prospektywne badanie obserwacyjne zostało oparte na wynikach zastosowania iwakafteoru w ramach praktyki klinicznej w jednym ośrodku w Irlandii po dopuszczeniu produktu leczniczego Kalydeco® do obrotu. W badaniu przedstawiono wyniki dotyczące 29 pacjentów z potwierdzoną mutacją <b>G551D na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i></b> w wieku ≥6 lat [26]. W publikacji [27] przedstawiono dane dla 18 dorosłych pacjentów (≥16 lat), z których 15 ukończyło badanie. Badanie trwało 6 miesięcy.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Po 3 pierwszych miesiącach leczenia iwakafteorem obserwowano istotny statystycznie wzrost (poprawę) wartości parametru FEV<sub>1</sub> średnio o 10,35% (p&lt;0,001), masy ciała średnio o 2,73 kg (p&lt;0,001), wskaźnika BMI średnio o 0,83 kg/m<sup>2</sup> (p&lt;0,001) oraz redukcję stężenia chlorków w pocie średnio o -57,97 mmol/l (p&lt;0,001), jak również poprawę w teście marszu średnio o 147,4 m (p=0,001). Dobre wyniki utrzymywały się również po 6 miesiącach terapii [26].</p> <p>W grupie dorosłych pacjentów uzyskano podobne wyniki - po 3 pierwszych miesiącach leczenia iwakafteorem wykazano istotny statystycznie wzrost (poprawę) wartości parametru FEV<sub>1</sub> średnio o 12,87% (SD: 7,23%, p&lt;0,001), masy ciała średnio o 2,95 kg (SD: 2,67 kg, p=0,001) oraz redukcję stężenia chlorków w pocie średnio o 58,73 mmol/l (SD: 24,59, p&lt;0,001). Dobre wyniki utrzymywały się również po 6 miesiącach terapii: wzrost wartości parametru FEV<sub>1</sub> średnio o 13,9% (SD: 8,9%, p&lt;0,001), masy ciała średnio o 2,79 kg (SD: 4,06 kg, p=0,019) oraz redukcja stężenia chlorków w pocie średnio o -60,73 mmol/l (SD: 17,64, p&lt;0,001) [27].</p> <p>Istotną statystycznie poprawę odnotowano także w zakresie jakości życia pacjentów w odniesieniu do zmniejszenia nasilenia objawów płucnych ocenianych za pomocą kwestionariusza CFQ-R (średnia 16,55, p=0,005) po 3 miesiącach leczenia, które uległy dalszej poprawie po 6 miesiącach terapii [26].</p> <p>W grupie dorosłych pacjentów uzyskano podobne wyniki - po 3 pierwszych miesiącach leczenia iwakafteorem wykazano poprawę w zakresie jakości życia pacjentów w odniesieniu do zmniejszenia nasilenia objawów płucnych ocenianych za pomocą kwestionariusza CFQ-R (średnia ± SD: 16,51 ± 20,3, p=0,013) po 3 miesiącach leczenia, które utrzymywały się po 6 miesiącach terapii [27].</p>	<p>Wyniki badania wykazały, że terapia iwakafteorem wiązała się z istotną klinicznie i statystycznie poprawą funkcji płuc mierzonej za pomocą parametru FEV<sub>1</sub>, redukcją stężenia chlorków w pocie, wzrostem masy ciała i wskaźnika BMI, poprawą jakości życia pacjentów oraz mniejszym ryzykiem konieczności zastosowania antybiotykoterapii w przebiegu mukowiscydozy z potwierdzoną mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i>.</p>



<p>W ramach badania odnotowano również istotną statystycznie poprawę w zakresie redukcji prawdopodobieństwa zastosowania dożylną antybiotykoterapii względem okresu sprzed leczenia iwakaftorem (RR=0,069, 95% CI: 0,001; 0,49) [26].</p> <p>W grupie dorosłych pacjentów także wykazano istotną statystycznie poprawę w zakresie redukcji ryzyka zastosowania dożylną lub doustną antybiotykoterapii względem okresu sprzed leczenia iwakaftorem, odpowiednio: RR=0,015 [95% CI: 0,002; 1,00] oraz RR=0,42 [95% CI: 0,20; 0,89] [27].</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Nie raportowano; z wyjątkiem informacji, że 1 pacjent z zaburzeniami lękowymi przerwał leczenia po przyjęciu 1 dawki preparatu z powodu wystąpienia napadu lęku, jednak w jego ocenie odczuwany dyskomfort nie miał związku z zastosowanym leczeniem.</p>	
<p><b>Sheikh i wsp., 2014 [28]</b></p>	
<p>Prospektywne, jednośrodkowe badanie bez grupy kontrolnej, w którym uwzględniono 10 pacjentów z potwierdzoną mutacją <b>G551D na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i></b>. Pomiarów odpowiednich/ analizowanych parametrów dokonano przed rozpoczęciem podawania iwakaftoru oraz po upływie 6 oraz 12 miesięcy terapii. W momencie rozpoczęcia leczenia, średnia wieku chorych wynosiła 20,9 ± 10,8 (zakres: 10-44 lata).</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>W badaniu raportowano, że średnia masa ciała [kg] oraz wskaźnik BMI uległy statystycznie istotnemu wzrostowi w czasie pierwszych sześciu miesięcy leczenia, a zmiany te ulegały dalszej, stopniowej poprawie w trakcie kolejnych 6 miesięcy stosowania iwakaftoru (odpowiednio: <math>p \leq 0,001</math> oraz <math>p = 0,002</math>), niemniej wskaźnik masy ciała – BMI osiągnął wartość stałą po upływie 12 miesięcy terapii. Stężenie chlorków w pocie uległo istotnej statystycznie redukcji zarówno w 6., jak i w 12. miesiącu leczenia względem wartości wyjściowych (<math>p = 0,023</math>). W szóstym miesiącu leczenia względem wartości wyjściowych obserwowano istotną statystycznie poprawę/ wzrost parametrów spirometrycznych tj. FVC (93% ± 16 do 99% ± 16 wartości należnej) oraz FEV<sub>1</sub> (79% ± 26 do 87% ± 28 wartości należnej). Niemniej jednak, średnie wartości wskaźników %FVC, %FEV<sub>1</sub> oraz %FEF<sub>25-75%</sub> powróciły do wartości wyjściowych po upływie 12 miesięcy stosowania iwakaftoru.</p> <p>W badaniu nie wykazano żadnych istotnych statystycznie różnic w zakresie liczby hospitalizacji (<math>p = 0,102</math>) oraz liczby zaostrzeń objawów płucnych wymagających zastosowania doustnej/ wziewnej (<math>p = 0,193</math>) lub dożylną antybiotykoterapii (<math>p = 0,177</math>) względem stanu sprzed terapii iwakaftorem, jednak w zakresie redukcji ryzyka ww. zdarzeń obserwowano trend na korzyść zastosowanego leczenia. Łącznie pięcioro dzieci (50%) było 1-3 krotnie hospitalizowanych w czasie 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania, podczas gdy po rozpoczęciu podawania iwakaftoru tylko jedno dziecko (10%) musiało być poddane jednokrotnej hospitalizacji w trakcie 12 miesięcy leczenia. Przed terapią, siedmioro pacjentów (70%) doświadczyło 1-3 epizodów zaostrzenia objawów płucnych i wymagało zastosowania doustnej/ wziewnej antybiotykoterapii, natomiast w czasie 12 miesięcy leczenia iwakaftorem liczba ta uległa zmniejszeniu do 5 chorych (50%). Liczba pacjentów z epizodami zaostrzenia objawów płucnych, które wymagały dożylną antybiotykoterapii uległa zmniejszeniu z 5 (50%) do 2 osób (20%).</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Nie analizowano.</p>	<p>Wyniki niniejszego jednośrodkowego, nierandomizowanego badania klinicznego wykazały, że terapia iwakaftorem wiąże się z istotną statystycznie redukcją stężenia chlorków w pocie, wzrostem bezwzględnej masy ciała i wskaźnika oraz poprawą funkcji płuc mierzonych wzrostem parametru FVC oraz FEV<sub>1</sub> w okresie leczenia wynoszącym 6 miesięcy. Należy jednak zaznaczyć, że w okresie kolejnych 6 miesięcy leczenia nie obserwowano dalszej poprawy w zakresie analizowanych wskaźników za wyjątkiem zmian masy ciała.</p>
<p><b>Sheikh i wsp., 2014 [29]</b></p>	
<p>Prospektywne, jednośrodkowe badanie bez grupy kontrolnej, do którego włączono 12 pacjentów z potwierdzoną mutacją <b>G551D na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i></b>, którzy mieli wykonane badanie tomograficzne zatok w okresie przed rozpoczęciem terapii oraz po upływie 12 miesięcy stosowania iwakaftoru. W momencie rozpoczęcia leczenia, mediana wieku chorych wynosiła 17 lat (zakres: 10-44 lata), a ponad połowa uwzględnionych pacjentów miała schorzenia zatok o ciężkim nasileniu.</p>	<p>Wyniki obserwowane w niniejszym badaniu kohortowym potwierdziły, że 6-miesięczna terapia</p>

<p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Wykazano, że średnia należna wartość FVC oraz FEV<sub>1</sub> uległa istotnej statystycznie poprawie/ wzrostowi w okresie pierwszych 6 miesięcy terapii iwakaftorem względem wartości wyjściowych (odpowiednio; p=0,02 oraz p=0,05), niemniej obserwowane zmiany nie utrzymały się przez kolejne 6 miesięcy leczenia. W zakresie wzrostu masy ciała, zwiększenia wskaźnika BMI oraz redukcji stężenia chlorków w pocie obserwowano istotną statystycznie poprawę w odniesieniu do stanu początkowego (odpowiednio; p=0,002; p=0,014 oraz p=0,006).</p> <p>W okresie leczenia/ obserwacji wynoszącym 12 miesięcy raportowano żadnych istotnych statystycznie różnic w zakresie liczby hospitalizacji (p=0,102) oraz liczby zaostrzeń objawów płucnych wymagających zastosowania doustnej/ wziewnej (p=0,180) lub dożyłnej antybiotykoterapii (p=0,197) względem stanu sprzed terapii iwakaftorem. Czworo spośród 12 chorych wymagało zastosowania dożyłnej antybiotykoterapii w czasie 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, natomiast po roku leczenia iwakaftorem liczba chorych wymagających dożyłnej antybiotykoterapii z powodu zaostrzenia objawów płucnych spadła do jednej. Przed rozpoczęciem leczenia u 8 pacjentów konieczne było zastosowanie doustnej/ wziewnej antybiotykoterapii, a w okresie przyjmowania preparatu – tylko u 6 pacjentów. Brak zaostrzeń objawów płucnych stwierdzono u 3 chorych przez rozpoczęciem terapii oraz u 6 chorych w trakcie stosowania iwakaftoru.</p> <p>Badanie tomograficzne zatok wykazało, że u wszystkich analizowanych pacjentów nastąpiła poprawa stanu zdrowia. W wyniku 12-miesięcznej terapii iwakaftorem u 7 pacjentów z wyjściowym, ciężkim nasileniem choroby zatok, nasilenie objawów uległo zmniejszeniu do umiarkowanego u 3 chorych oraz do łagodnego nasilenia u pozostałych 4 chorych. W przypadku 4 pacjentów z chorobą zatok o umiarkowanym nasileniu, zastosowane leczenie wiązało się z redukcją nasilenia objawów do łagodnego.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Nie analizowano.</p>	<p>iwakaftorem u pacjentów z mutacją G551D genu <i>CFTR</i> wpływa na istotną statystycznie poprawę funkcji płuc mierzoną wzrostem %FEV<sub>1</sub>, a także wiąże się ze znamionym wzrostem masy ciała, wskaźnika BMI i redukcją stężenia chlorków w pocie w okresie leczenia/ obserwacji wynoszącym 12 miesięcy. Ponadto, zastosowanie iwakaftoru wpłynęło na zmniejszenie nasilenia/ ustąpienie objawów związanych z chorobą zatok w przebiegu mukowiscydozy.</p>
<p><b>Barry i wsp., 2014 [30]</b></p>	
<p>Badanie retrospektywne zostało oparte na wynikach zastosowania iwakaftoru w ramach tzw. programu rozszerzonego dostępu realizowanego w ośrodkach klinicznych w Wielkiej Brytanii oraz Irlandii przed dopuszczeniem produktu leczniczego Kalydeco® do obrotu. W niniejszym badaniu przedstawiono wyniki dotyczące 21 dorosłych pacjentów z ciężkim nasileniem objawów płucnych (FEV<sub>1</sub> &lt;40%; oczekiwanie na przeszczep płuc) i potwierdzoną mutacją <b>G551D na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i></b> (co stanowiło 84% wszystkich dorosłych chorych w Wielkiej Brytanii i Irlandii zakwalifikowanych do programu). Grupę kontrolną stanowili chorzy na mukowiscydozę kwalifikujący się do udziału w programie i leczeni w tych samych ośrodkach klinicznych, lecz z rozpoznaniem mutacji innych niż mutacja G551D. Dane zostały zebrane po upływie 237 dni (mediana, zakres: 125-270 dni) od rozpoczęcia stosowania iwakaftoru.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>W wyniku leczenia iwakaftorem obserwowano istotny statystycznie wzrost (poprawę) bezwzględnej wartości parametru FEV<sub>1</sub> z 0,91 ± 0,30 litra (średnia/ SD) do wartości 1,062 ± 0,42 litra (p=0,0095), co przekłada się na względny wzrost FEV<sub>1</sub> wynoszący 16,7%. Parametr FEV<sub>1</sub> wyrażony procentem wartości należnej wzrósł z 26,5 ± 7,2% do 30,7 ± 9,9%, a różnica zmian względem wartości wyjściowych była istotna statystycznie (p=0,0068). W badaniu raportowano także istotną statystycznie zmianę w zakresie poprawy natężonej pojemności życiowej (FVC) w odniesieniu do wartości początkowych (p=0,0091). Mediana czasu do obserwacji najlepszego wyniku badania spirometrycznego wyniosła 100 dni (zakres: 56-160 dni).</p> <p>Mediana masy ciała pacjentów poddanych leczeniu iwakaftorem uległa zwiększeniu z 49,8 kg (zakres: 44,4-60,7 kg) do 51,6 kg (zakres: 48,6-66,6 kg), a obserwowana różnica zmian</p>	<p>Wyniki retrospektywnego badania wskazały, że terapia iwakaftorem wiązała się z istotną klinicznie i statystycznie poprawą funkcji płuc mierzonej za pomocą parametru FEV<sub>1</sub>, a także redukcją czasu trwania dożyłnej antybiotykoterapii u chorych z ciężkim nasileniem objawów płucnych w przebiegu mukowiscydozy z potwierdzoną mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i>. Obserwowane efekty kliniczne wskazują na wysoką skuteczność</p>

<p>była istotna statystycznie (<math>p=0,0058</math>). Z kolei, wskaźnik masy ciała - BMI zwiększył się z 19,1 do 20,2 kg/m<sup>2</sup> (<math>p=0,010</math>). W trakcie stosowania terapii iwakaftorem nie raportowano żadnych zmian w zakresie stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c).</p> <p>W okresie 12 miesięcy przed rozpoczęciem stosowania iwakaftoru, pacjenci z analizowanej kohorty otrzymywali antybiotykoterapię dożylną przez średnio (mediana) 23 dni w roku (zakres:14-83) w trakcie hospitalizacji oraz przez 20 dni w roku (zakres: 0-61) w przypadku przyjmowania antybiotyków w warunkach domowych. W wyniku stosowania iwakaftoru, mediana czasu przyjmowania antybiotyków drogą dożylną w czasie hospitalizacji uległa redukcji do 0 dni (zakres: 0-48), a różnica zmian była istotna statystycznie (<math>p=0,0014</math>). Ponadto, u dwóch pacjentów możliwe było zmniejszenie konieczności podawania tlenu, przy czym jeden chory stosował tlenoterapię tylko w nocy, a drugi zrezygnował z niej całkowicie. W przypadku porównania kohorty badanej (mutacja G551D) z kohortą kontrolną (mutacje <i>non-G551D</i>), w grupie badanej obserwowano większy stopień wzrostu parametru FEV<sub>1</sub> (+3,8% vs +0,6%), a także większą redukcję czasu trwania dożylnej antybiotykoterapii (ilość dni/rok), podawanej zarówno w trakcie hospitalizacji (<math>p=0,0006</math>), jak i w warunkach domowych (<math>p=0,0003</math>). Pomiędzy kohortami nie raportowano istotnych statystycznie różnic w zakresie bezwzględnej zmiany masy ciała (<math>p=0,25</math>) oraz zmiany wskaźnika BMI (<math>p=0,234</math>). W badaniu nie raportowano żadnego przypadku zgonu. Ostatecznie dwóch pacjentów oczekujących na zabieg, poddanych zostało przeszczepowi płuc.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W badaniu nie raportowano działań niepożądanych określonych przez personel medyczny jako wynikające z zastosowania iwakaftoru.</p>	<p>iwakaftoru w szerokiej populacji chorych z mukowiscydozą, w tym także u ciężko chorych pacjentów, którzy nie byli wcześniej uwzględnieni w przeprowadzanych badaniach klinicznych.</p>
<p><b>Hebestreit i wsp., 2013 [31]</b></p>	
<p>Badanie retrospektywne oparte na wynikach zastosowania iwakaftoru w ramach tzw. programu rozszerzonego dostępu realizowanego w ośrodkach klinicznych w Niemczech przed dopuszczeniem produktu leczniczego Kalydeco® do obrotu. W niniejszym badaniu przedstawiono wyniki dotyczące 14 dorosłych pacjentów z ciężkim nasileniem objawów płucnych (FEV<sub>1</sub> &lt;40) i potwierdzoną mutacją <b>G551D na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i></b>. Średni okres obserwacji od momentu rozpoczęcia stosowania iwakaftoru wynosił 235 dni (zakres: 42-395 dni).</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>W wyniku leczenia iwakaftorem u 5 z 14 pacjentów obserwowano wzrost wartości FEV<sub>1</sub> o więcej niż 5% wartości należnej. Ogólnie, w czasie całego okresu leczenia/ obserwacji raportowano istotny statystycznie wzrost parametru FEV<sub>1</sub> względem wartości początkowych (<math>p=0,005</math>) wynoszący <math>+5,2 \pm 5,6\%</math> wartości należnej (mediana: +3,9%, zakres: -4,1; 16,8% wartości należnej). Względna zmiana (poprawa) wartości FEV<sub>1</sub> wynosiła <math>19,7 \pm 22,1\%</math> wartości należnej (mediana: 14,3%, zakres: -25,2; 58,3%). W przypadku 7 pacjentów raportowano wzrost masy ciała o więcej niż 1 kg. Średni wzrost masy ciała w trakcie terapii wyniósł <math>2,1 \pm 2,4</math> kg (mediana: 1,1 kg, zakres: -0,3; 6,3 kg), a różnica zmian względem wartości początkowych była istotna statystycznie (<math>p=0,005</math>). W badaniu nie obserwowano istotnej statystycznie korelacji pomiędzy wzrostem masy ciała, a poprawą funkcji płuc mierzoną za pomocą parametru FEV<sub>1</sub>. Pacjenci poddani terapii iwakaftorem oceniali dodatkowo subiektywne efekty zastosowanego leczenia; 8 chorych raportowało poprawę kondycji fizycznej po rozpoczęciu leczenia, 5 pacjentów raportowało zmniejszenie stopnia sekrecji wydzielin błon śluzowych w porównaniu do stanu początkowego, a 1 pacjent raportował polepszenie oddychania przez nos. Dwóch pacjentów mogło zredukować suplementację enzymów trzustkowych.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Po rozpoczęciu terapii trzech pacjentów raportowało zwiększenie wydzielania śluzu w obrębie oskrzeli oraz błony śluzowej nosa, w wyniku czego u jednego z nich konieczne było zastosowanie dożylnej antybiotykoterapii, a stosowanie iwakaftoru zostało wstrzymane. Po pewnym czasie leczenia u 2 kolejnych pacjentów obserwowano zmniejszenie stopnia wydzielania w obrębie błon śluzowych. Inny pacjent raportował bóle głowy po rozpoczęciu przyjmowania leku, które ustąpiły z czasem. U jednego pacjenta obserwowano ból brzucha i pogorszenie przebiegu zespołu niespokojnych nóg, który występował już wcześniej. U jednego pacjenta raportowano przejściowy i nieznaczny wzrost stężenia bilirubiny w surowicy</p>	<p>Wyniki niniejszego badania retrospektywnego wykazały, że stosowanie iwakaftoru wiąże się z istotnym wzrostem parametru FEV<sub>1</sub>, co oznacza poprawę funkcji płuc, a także powoduje wzrost masy ciała u pacjentów z potwierdzoną mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i> oraz ciężkim nasileniu objawów płucnych choroby. W badaniu wykazano akceptowalny profil bezpieczeństwa leku w tej grupie pacjentów o ciężkim przebiegu choroby, jakkolwiek obserwowane początkowo zwiększenie wydzielania oskrzelowego może wymagać dodatkowej fizjoterapii i dożylnego podania antybiotyku.</p>

## 15.6. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności

<p>krwi, a u kolejnego - przejściowy wzrost aktywności enzymów wątrobowych (AspAT &gt;3x górnej granicy normy; AlAT &gt;4x górnej granicy normy) tuż po rozpoczęciu terapii iwakaftorem. Pacjent ten kontynuował leczenie iwakaftorem, a aktywność AspAT oraz AlAT uległa normalizacji w czasie kolejnych 2 miesięcy. Za wyjątkiem pacjenta, który przerwał terapię iwakaftorem ze względu na nadmierną sekrecję śluzu, przez cały okres leczenia/ obserwacji żaden z analizowanych pacjentów nie wymagał zastosowania antybiotykoterapii.</p>	
<p><b>Hubert i wsp., 2013 [32]</b></p>	
<p>Badanie retrospektywne oparte na wynikach stosowania iwakaftoru w rzeczywistej praktyce klinicznej. Badanie zostało przeprowadzone w 26 ośrodkach klinicznych we Francji tuż po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Kalydeco®. W badaniu uwzględniono 57 pacjentów z <b>mutacją G551D genu CFTR</b> poddanych leczeniu w referencyjnych ośrodkach. Średnia wieku chorych wynosiła 21,1 lata, a 18 chorych stanowiły dzieci w wieku 6-12 lat.</p> <p>Badanie jest aktualnie dostępne jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>W odniesieniu do wartości wyjściowych w badaniu raportowano wzrost parametru FEV<sub>1</sub> odpowiednio o: 9,8 (±9,7), 9,0 (±10,0), 6,2 (±9,8), 8,1 (±14,8) oraz 12,7 (±13,6) punkt procentowych w czasie: 1. miesiąca (n=49), 6 miesięcy (n=42), 9 miesięcy (n=28) oraz 12 miesięcy (n=15) leczenia iwakaftorem. W przypadku 9 pacjentów o upośledzonej funkcji płuc (FEV<sub>1</sub> &lt;40%) przed rozpoczęciem leczenia, zastosowanie iwakaftoru wiązało się ze zwiększeniem wartości FEV<sub>1</sub> o 7,4 (±4,2) punkty procentowe w 6. miesiącu terapii. W przypadku dzieci w wieku od 6 do 12 lat, średnia wyjściowa wartość FEV<sub>1</sub> wynosiła 87,8% wartości należnej (±13,3), a stopień wzrostu analizowanego parametru wyniósł odpowiednio: 9,2% (±8,9) po 1. miesiącu leczenia (n=15), 5,3% (±9,9) po 3. miesiącu (n=14), 2,2% (±11,8) po 6. miesiącu leczenia (n=12) oraz 10,3% (±13,4) po upływie 12 miesięcy terapii (n=6).</p> <p>Obserwowany wzrost masy ciała pacjentów względem wartości wyjściowych wynosił odpowiednio: 1,0 kg (±1,4), 2,0 kg (±2,2), 2,3 kg (±5,3), 3,3 kg (±2,9) oraz 3,8 kg (±2,0) po upływie 1., 3, 6, 9 oraz 12 miesięcy leczenia. Średnie stężenie chlorków w pocie wynosiło 103 (±28) mmol/l przed rozpoczęciem leczenia (n=41) oraz 40 (±42) mmol/l po rozpoczęciu terapii iwakaftorem (n=30).</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Do obserwowanych działań niepożądanych określonych przez lekarzy jako potencjowanie związane z zastosowanym leczeniem należały: ból głowy (n=5), nudności (n=2), ból brzucha (n=2), astenia (n=2), zawroty głowy (n=2), wysypka skórna (n=1), hipertrofia gruczołów sutkowych (n=1), astma wymagająca zastosowania kortykosteroidów (n=2), tachyarytmia z migotaniem przedsionków (n=1), a także zapalenie wątroby (n=2). Dwóch pacjentów przerwało leczenie analizowanym preparatem w okresie od 7. do 36. dnia trwania terapii, z powodu, odpowiednio: wystąpienia wysypki oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Po wznowieniu leczenia, żadne z tych działań niepożądanych nie było więcej obserwowane u tych chorych. U innego pacjenta poddanego leczeniu od 9 miesięcy podawanie iwakaftoru zostało zakończone w momencie zaostrzenia choroby płucnej ze współistniejącą astmą z powodu wystąpienia zapalenia wątroby o ciężkim nasileniu.</p>	<p>Wyniki niniejszego badania retrospektywnego wskazały na korzystne i porównywalne efekty kliniczne, jakie wykazuje iwakaftor stosowany w leczeniu mukowiscydozy zarówno w rzeczywistej praktyce klinicznej, jak i w ramach kontrolowanych badań klinicznych.</p>
<p><b>Wood i wsp., 2013 [33]</b></p>	
<p>Raport dotyczy efektów zastosowania iwakaftoru u 3 pacjentów z mutacją <b>G551D/F508del</b> (2 kobiety, 1 mężczyzna) w wieku 29,0 lat (średnia, ±4,5) poddanych terapii iwakaftorem w ramach australijskiego programu rozszerzonego dostępu. Średnia wyjściowa wartość FEV<sub>1</sub> wynosiła 37% ± 14% wartości należnej. Dwóch pacjentów miało wskazanie do przeszczepu płuc ze względu na bardzo silne obciążenie terapią (zależność od dożylnych antybiotykoterapii). W przypadku pierwszego pacjenta niemożliwe było zebranie pełnych danych i wyników zastosowanego leczenia począwszy od 8. tygodnia terapii ze względu na wypadek komunikacyjny, któremu</p>	

uległ i konieczność zaprzestania dalszego podawania iwakaftoru. Wszyscy trzej pacjenci poddani leczeniu iwakaftorem raportowali poprawę w zakresie redukcji objawów płucnych. Wzrost wartości FEV<sub>1</sub> średnio o 6% obserwowano już w drugim tygodniu leczenia, co przełożyło się również na poprawę wyników w teście 6-minutowego marszu tj. wydłużenie dystansu pokonywanego w czasie 6 minut marszu wyniosło średnio +29 metrów. W wyniku leczenia obserwowano także wzrost masy ciała, który w przypadku pacjentów kontynuujących leczenie wyniósł odpowiednio: +3,7 kg oraz +5,4 kg w czasie 6 miesięcy terapii. Średnie stężenie chlorków w pocie uległo redukcji o -48,9 mmol/l w 2. tygodniu leczenia, a spadek ten utrzymywał się przez cały okres obserwacji wynoszący 6 miesięcy. W wyniku zastosowania iwakaftoru u dwóch pacjentów obciążonych wcześniejszą antybiotykoterapią redukcji uległo stężenie białka C-reaktywnego będącego mediatorem stanu zapalnego, a także częstość hospitalizacji i konieczność dożylniej antybiotykoterapii. W przypadku obu pacjentów decyzja o przeszczepie płuc została odroczone.

W jednego pacjenta obserwowano wystąpienie wysypki w 2. dniu leczenia, natomiast u drugiego chorego w 160. dniu terapii wykazano podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych, co spowodowało tymczasowe zaprzestanie przyjmowania iwakaftoru. Po normalizacji aktywności enzymów wątrobowych pacjent nadal stosował iwakaftor.

#### Harrison i wsp., 2013 [34]

Raport przypadku dotyczy efektów zastosowania iwakaftoru u 19-letniej pacjentki z mutacją **G551D/G551D** (na obu allelach genu *CFTR*; homozygota). Po czasie gdy u pacjentki doszło do postępowego pogorszenia przebiegu choroby wraz z nawrotowymi, infekcyjnymi zaostrzeniami objawów płucnych (w czasie ostatnich 12 miesięcy chora poddana była 7 oddzielnym cyklom dożylniej antybiotykoterapii), wyjściowa wartość FEV<sub>1</sub> uległa zmniejszeniu do 24% wartości należnej, konieczna stała się tlenoterapia, a przebieg choroby stanowił już wskazanie do przeszczepu płuc, rozpoczęto stosowanie iwakaftoru. Po 8 tygodniach leczenia wartość FEV<sub>1</sub> wzrosła do 35% wartości należnej, możliwe było również zakończenie tlenoterapii (saturacja spoczynkowa 95%) i odłożenie decyzji o konieczności przeszczepu płuc. W czasie kolejnych 12 miesięcy terapii iwakaftorem pacjentka wymagała jednego cyklu dożylniej antybiotykoterapii, wartość FEV<sub>1</sub> wzrosła o 16 punktów procentowych (z 24% do 40% wartości należnej), stężenie chlorków w pocie uległo redukcji z 92 mmol/l do 18 mmol/l, wynik testu 6-minutowego marszu na bieżni wydłużył się o 410 metrów (z 150 metrów do 550 metrów przebytych w czasie 6 minut marszu), a masa ciała wzrosła o 8,4 kg (z 42,0 kg do 50,5 kg). Dodatkowo, stężenie albumin w surowicy krwi wzrosło z 3,3 g/dl do 4,5 g/dl, a dobowa suplementacja enzymami trzustkowymi zmniejszyła się o około 60%.

#### Polenacovik i wsp., 2013 [35]

Raport przypadku dotyczy efektów zastosowania iwakaftoru u 39-letniego pacjenta z mutacją **G551D/F508del** i hospitalizowanego z powodu wystąpienia zaostrzenia objawów płucnych. Pacjent wykazywał ciężkie objawy płucne w przebiegu mukowiscydozy i oczekiwał na przeszczep płuc; w czasie ostatnich 24 miesięcy wartości FEV<sub>1</sub> zawierały się w przedziale od 1,3 do 1,44 litra, co odpowiada 34-37% wartości należnej. Ponadto, u chorego zdiagnozowano przewlekłą infekcję 5 szczepami *Pseudomonas aeruginosa*, z czego 1 szczep wykazywał oporność wielolekową. Pacjent cierpiał również na niewydolność trzustki oraz przez ostatnich 12 lat otrzymywał insulinę w związku z rozwojem cukrzycy uwarunkowanej mukowiscydozą. Od poprzedniego epizodu zaostrzenia objawów płucnych (2 miesiące wcześniej) pacjent poddawany był tlenoterapii w warunkach domowych.

Stosowanie iwakaftoru rozpoczęto w 15. dniu pobytu w szpitalu; w tym czasie wyjściowa wartość FEV<sub>1</sub> wynosiła 0,88 litra tj. 24% wartości należnej. Po upływie kilku dni terapii iwakaftorem zaobserwowano istotną klinicznie poprawę stanu zdrowia pacjenta, który po upływie 17 dni od rozpoczęcia przyjmowania iwakaftoru został wypisany do domu. Parametr FEV<sub>1</sub> wzrósł do 1,22 litrów tj. 32% wartości należnej, a bezwzględny wzrost wartości FEV<sub>1</sub> wyniósł +0,34 litra tj. 8%.

W trakcie leczenia nie obserwowano żadnych działań niepożądanych związanych z podawaniem iwakaftoru. W wyniku terapii iwakaftorem poziom glukozy we krwi pacjenta uległ obniżeniu, w związku z tym konieczna była redukcja dawkowania insuliny. Po upływie 7 miesięcy od rozpoczęcia leczenia iwakaftorem pacjent mógł zrezygnować z tlenoterapii, a parametr FEV<sub>1</sub> wyniósł 36% wartości należnej co wskazuje, że bezwzględny wzrost wartości FEV<sub>1</sub> względem wartości wyjściowych wyniósł +0,5 litra czyli 12% wartości należnej. Poprawie uległ również wskaźnik masy ciała chorego (BMI). W trakcie tego okresu obserwacji pacjent nie wymagał hospitalizacji ani nie raportował wystąpienia żadnego epizodu zaostrzenia objawów płucnych wymagającego dodatkowego leczenia.

#### Hoare i wsp., 2014 [36]

Raport przypadku dotyczy efektów zastosowania iwakaftoru u 27-letniego pacjenta z mutacją **G551D/F508del**, u którego występowały średnio 2-3 zaostrzenia objawów płucnych na rok, a w płwocinie potwierdzono obecność bakterii *Staphylococcus aureus* oraz *Pseudomonas aeruginosa*. Po 2 latach terapii za pomocą iwakaftoru u pacjenta raportowano wzrost wartości parametru FEV<sub>1</sub> do 95% wartości należnej, a ponadto w tym czasie nie wystąpił żaden epizod zaostrzenia objawów płucnych. Przed rozpoczęciem leczenia za pomocą iwakaftoru, w badaniu tomograficznym wykazano u chorego obustronne rozstrzenie oskrzeli, rozsiane pogrubienie ściany dróg oddechowych oraz obecność czopu śluzowego w obrębie oskrzeli. Wyniki kolejnego badania tomograficznego wykonane po upływie 2 lat od rozpoczęcia leczenia wskazały na klinicznie istotną poprawę w zakresie

funkcjonowania i drożności dróg oddechowych, stabilizację rozstrzeni oraz oczyszczenie oskrzeli z czopów zalegającego śluzu.

**Hayes i wsp., 2014 [37]**

Raport przypadku dotyczy efektów zastosowania iwakaftoru u 19-letniej pacjentki z mutacją **G551D/F508del**, u której występowały wcześniej przewlekłe zapalenia zatok objawiające się uczuciem zatkania nosa, uciskiem w obrębie twarzy oraz bólem głowy i wymagały dwukrotnego zabiegu endoskopowego przeprowadzonego w okresie dojrzewania. Funkcje płuc pozostały w normie (wartość FEV<sub>1</sub> – 2,39 litra tj. 77% wartości należnej; FVC – 87% wartości należnej), a badanie tomograficzne (CT) klatki piersiowej wykazało łagodne rozstrzenie oskrzeli w górnych płatach. Po upływie 1,5 roku leczenia za pomocą iwakaftoru, stężenie chlorków w pocie uległo redukcji ze 124 i 113 mmol/l do 38 i 40 mmol/l, podczas gdy wskaźnik masy ciała uległ zwiększeniu z 20,5 do 23,2 kg/m<sup>2</sup>. Wyniki badania spirometrycznego wykazały wzrost wartości FEV<sub>1</sub> do 3,19 litra tj. 103% wartości należnej. W okresie 1,5 roku leczenia pacjentka nie doświadczyła żadnego epizodu zaostrzenia objawów płucnych, a objawy choroby zatok całkowicie ustąpiły, co potwierdzono w badaniu CT okolicy twarzowo-szczękowej. Na podstawie przeprowadzonych obserwacji wykazano, że badanie CT jest użyteczną metodą oceny wpływu terapii iwakaftorem na choroby zatok w przebiegu mukowiscydozy u pacjentów z mutacją G551D genu *CFTR*.

**McGarry, 2013 [38]**

Raport przypadku dotyczy efektów zastosowania iwakaftoru u 12-letniego pacjentki z mutacją **S549N** i szybko postępującym pogorszeniem objawów płucnych mimo stałego leczenia. Od czasu rozpoznania mukowiscydozy pacjentka była hospitalizowana 19 razy z powodu zaostrzeń choroby płuc. Pacjentka rozpoczęła stosowanie iwakaftoru (*off label*) w dawce 150 mg/2x dobę. W 3. tygodniu terapii obserwowano całkowite ustąpienie mokrego kaszlu, po 4 tygodniach pacjentka mogła normalnie uczestniczyć w zajęciach szkolnych. Ponadto, po 2. oraz 4. tygodniu leczenia obserwowano redukcję stężenia chlorków w pocie z 95 mmol/l przed leczeniem do odpowiednio: 19 oraz 20 mmol/l. W wyniku zastosowanego leczenia u chorej raportowano także szybki przyrost masy ciała, co umożliwiło jej powrót do normalnej diety. Badania spirometryczne oraz badanie radiograficzne klatki piersiowej potwierdziły istotną poprawę funkcji płuc. W 3. roku leczenia pacjentki zanotowano 39% wzrost natężonej pojemności życiowej płuc oraz 87% wzrost wartości FEV<sub>1</sub>.

## 15.7. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) W SKALI JADAD

Tabela 48. Ocena w skali *Jadad* dla badania o akronimie Study 101 [1]-[2] i badania o akronimie STRIVE [3]-[6].

[ref]	Badanie Study 101 [1]-[2]			Badanie STRIVE [3]-[6]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowane	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowane
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Podano informacje o utracie pacjentów z badania	Tak	1	Podano informacje o utracie pacjentów z badania
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Zastosowano randomizację za pomocą tzw. <i>Interactive Voice Response</i>	Nie	0	Zastosowano randomizację ze stratyfikacją
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	Przedstawiono opis metody zamaskowania	Nie	0	Nie przedstawiono opisu metody zamaskowania
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
<b>SUMA PUNKTACJI</b>		<b>4</b>			<b>3</b>	

Tabela 49. Ocena w skali *Jadad* dla badania o akronimie ENVISION [7]-[8] i badania Davies i wsp., 2013 [9]-[10].

[ref]	Badanie ENVISION [9]-[10]			Badanie Davies i wsp., 2013 [9]-[10]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowane	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowane
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Podano informacje o utracie pacjentów z badania	Tak	1	Podano informacje o utracie pacjentów z badania
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie przedstawiono opisu metody randomizacji	Nie	0	-
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Nie przedstawiono opisu metody zamaskowania	Tak	1	Przedstawiono opis metody zamaskowania
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Tak	-1	Zastosowano randomizację blokową
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
<b>SUMA PUNKTACJI</b>		<b>3</b>			<b>3</b>	

Tabela 50. Ocena w skali *Jadad* dla badania o akronimie KONNECTION [11]-[15].

[ref]	Badanie KONNECTION [11]-[15]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowane
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Podano informacje o utracie pacjentów z badania
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie przedstawiono opisu metody randomizacji
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Nie przedstawiono opisu metody zamaskowania
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	
<b>SUMA PUNKTACJI</b>		<b>3</b>	

Sklasyfikowanie nieopublikowanego badania Altes i wsp., 2014 [16]-[17] jako badania RCT lub CT na podstawie dostępnych abstraktów nie jest aktualnie możliwe (stan: grudzień 2014).

## 15.8. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (NON-RCT) W SKALI NOS

Tabela 51. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE; retrospektywne badanie [30].

Pytanie		Punkt	
Referencja		[30]	
Wybór badania	Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób	Tak, niezależna walidacja kryteriów	*
		Tak, np. łączenie rekordów (ang. <i>rekord linkage</i> ) <sup>^^</sup> lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów	
		Brak opisu	
	Reprezentatywność grupy przypadków	Seria kolejnych przypadków/ reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków	*
		Potencjalnie reprezentatywna (możliwy błąd selekcji) lub nieokreślona	
	Wybór grupy kontrolnej	Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej	
		Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej	*
		Brak opisu	
Zdefiniowanie grupy kontrolnej	Spełnienie takich samych kryteriów kwalifikacji jak kohorta badana za wyjątkiem genotypu (mutacja inna niż G551D)	*	
	Brak opisu		
Porównywalność	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?		
	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem <u>rozpoznania choroby i stopnia nasilenia objawów</u>	*	
Ekspozycja	Ustalenie ekspozycji	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających	
		Wiarygodna dokumentacja medyczna	*
		Ustrukturyzowany wywiad, z zamaskowaniem przynależności respondenta do grupy	
		Wywiad, bez zamaskowania	
		Raportowana przez pacjenta lub na podstawie niezwerfikowanej dokumentacji medycznej	
Brak opisu			



Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?	Tak	*
	Nie	
Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik	Taki sam/ <u>zbliżony</u> odsetek pacjentów w obu grupach	*
	Opis pacjentów z brakiem odpowiedzi	
	Różne odsetki w obu grupach lub brak opisu	

\*według Wells GA , i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

^^łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

Badania o niższej wiarygodności [18]-[23], [24]-[25], [26]-[27], [28], [29], [31], [32] nie zostały ocenione w skali NOS, ponieważ były one przeprowadzone bez grupy/ kohorty kontrolnej. W przypadku tych badań nie stosuje się ww. skali oceny wiarygodności.

## 15.9. ANALIZA WYNIKÓW W SKALI GRADE

Tabela 52. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego o akronimie Study 101 [1]-[2].

Badanie kliniczne Study 101 [1]-[2]	
Rodzaj badania: badanie II fazy, randomizowane, z podwójnym zamaskowaniem, wieloośrodkowe, 2-częściowe, w układzie skrzyżowanym (1. faza) oraz równoległym (2. faza badania), <i>superiority</i> .	Jakość wyników: <b>wysoka</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>wysoka</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>A</b>
Ograniczenia metodyki: badanie typu <i>dose-ranging</i> , mała liczba pacjentów włączonych do poszczególnych grup, brak opisu metody randomizacji, 1. faza badania w układzie skrzyżowanym, krótki okres obserwacji. Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki raportowane w 2. fazie badania, dla podgrupy chorych otrzymujących iwakaftor w dawce 150 mg 2x/dobę.	
Oceniany parametr kliniczny	Zmiana względem wartości wyjściowych; mediana (zakres); wartość p
Skuteczność kliniczna; 4 tygodnie	
Bezwzględna zmiana wartości FEV <sub>1</sub> [litry]	0,25 (0,05; 0,75); p=0,008
Względna zmiana wartości FEV <sub>1</sub> [%]	8,7% (2,3; 31,3); p=0,008
Różnica potencjałów w błonie śluzowej nosa [mV]	-3,5 (-8,3; 0,5); p=0,02
Zmiana stężenia chlorków w pocie [mmol/l]	-59,5 (-66,0; -19,0); p=0,008
Zmiana punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R	+8,3 (0; 16,7); p=0,06
Profil bezpieczeństwa	
Częstość występowania określonych działań niepożądanych była zbliżona we wszystkich grupach oraz w obu fazach badania. Do działań niepożądanych najczęściej raportowanych należały: gorączka (4 chorych otrzymujących iwakaftor w dawce 75 mg), kaszel (3 chorych otrzymujących placebo w pierwszej fazie badania oraz 3 chorych otrzymujących iwakaftor w dawce 250 mg), nudności, bóle, wodnisty wyciek z nosa (odpowiednio u pojedynczych pacjentów otrzymujących iwakaftor w dawce 75 mg).	

Tabela 53. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego o akronimie STRIVE [3]-[6].

Badanie kliniczne STRIVE [3]-[6]	
Rodzaj badania: badanie III fazy, randomizowane, z podwójnym zamaskowaniem, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> .	Jakość wyników: <b>wysoka</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>wysoka</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>A</b>
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody randomizacji i zamaskowania, mała liczba pacjentów włączonych do poszczególnych grup. Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.	
Oceniany parametr kliniczny	Różnica zmian pomiędzy grupami [95% CI]; wartość p
Skuteczność kliniczna; 48 tygodni	
Średnia bezwzględna zmiana wartości FEV <sub>1</sub> [punkty procentowe]	10,5 [8,5; 12,5]; p<0,0001
Średnia bezwzględna zmiana wartości FEV <sub>1</sub> [litry]	0,4 [0,3; 0,4]; p<0,0001
Średnia względna zmiana wartości FEV <sub>1</sub> [%]	16,8 [13,5; 20,1]; p<0,0001
Średnia bezwzględna zmiana punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R	8,6 (poprawa); p<0,0001
Średnia bezwzględna zmiana punktowej oceny jakości życia według kwestionariusza EQ-5D	0,018 [0,002; 0,035]; p=0,0305
Średnia bezwzględna zmiana masy ciała [kg]	2,7 kg [1,3; 4,1]; p<0,0001
Średnia bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie [mmol/l]	-48,1 [-51,5; -44,7]; p<0,0001
Zaostrzenie objawów płucnych [n, %]	RR=0,60 [0,41; 0,85]; p=0,003
Zaostrzenie objawów płucnych wymagające hospitalizacji [n, %]	RR=0,45 [0,24; 0,84]; p<0,05
Średni czas trwania zaostrzenia objawów płucnych [dni]	p=0,0007
Średni czas trwania hospitalizacji z powodu zaostrzenia objawów płucnych [dni]	p=0,0275
Średni czas trwania dożylnej antybiotykoterapii z powodu zaostrzenia objawów płucnych [dni]	p=0,0183
Profil bezpieczeństwa	
Jakiegokolwiek działania niepożądane	RR=0,99 [0,94; 1,05]; p>0,05
Jakiegokolwiek działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	RR=1,11 [0,79; 1,56]; p>0,05
Ciężkie (ang. <i>serious</i> ) działania niepożądane, w tym:	RR=0,57 [0,36; 0,89]; p<0,05
- zaostrzenie objawów płucnych	RR=0,40 [0,21; 0,73]; p<0,05
- krwioplucie	RR=0,23 [0,04; 1,52]; p>0,05
- hipoglikemia	Peto OR=7,04 [0,44; 113,73]; p>0,05
Ciężkie (ang. <i>serious</i> ) działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	RR=1,88 [0,53; 6,70]; p>0,05
Działania niepożądane prowadzące do zaburzenia schematu leczenia	RR=2,07 [0,79; 5,51]; p>0,05
Działania niepożądane prowadzące do zaburzenia schematu leczenia związane z zastosowanym leczeniem	RR=1,41 [0,29; 6,93]; p>0,05
Działania niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia	RR=0,23 [0,04; 1,52]; p>0,05
Działania niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia związane z zastosowanym leczeniem	RR=0,47 [0,06; 3,53]; p>0,05

Tabela 54. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego o akronimie ENVISION [7]-[8].

Badanie kliniczne ENVISION [7]-[8]	
Rodzaj badania: badanie III fazy, randomizowane, z podwójnym zamaskowaniem, wielośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> .	Jakość wyników: <b>wysoka</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>wysoka</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>A</b>
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody randomizacji i zamaskowania, mała liczba pacjentów włączonych do poszczególnych grup. Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.	
Oceniany parametr kliniczny	Różnica zmian pomiędzy grupami [95% CI]; wartość p
Skuteczność kliniczna; 48 tygodni	
Średnia bezwzględna zmiana wartości FEV <sub>1</sub> [punkty procentowe]	10,0 [4,5; 15,5]; p=0,0006
Średnia bezwzględna zmiana wartości FEV <sub>1</sub> [litry]	0,2 [0,089; 0,311]; p=0,0007
Średnia względna zmiana wartości FEV <sub>1</sub> [%]	12,8; p=0,0005
Średnia bezwzględna zmiana punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R; wersja dla dzieci	5,1 [-1,6; 11,8]; p=0,1354
Średnia bezwzględna zmiana punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R; wersja dla rodziców/opiekunów	4,9 [-0,4; 10,2]; p=0,0713
Średnia bezwzględna zmiana masy ciała [kg]	2,8 [1,3; 4,2]; p=0,0002
Średnia bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie [mmol/l]	-53,5 [-60,9; -46,0]; p<0,0001
Profil bezpieczeństwa	
Jakiegokolwiek działania niepożądane	RR=1,04 [0,87; 1,21]; p>0,05
Ciężkie (ang. <i>serious</i> ) działania niepożądane	RR=0,83 [0,30; 2,29]; p>0,05
Działania niepożądane prowadzące do zaburzenia schematu leczenia	RR=0,33 [0,05; 2,17]; p>0,05
Działania niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia	Peto OR=0,135 [0,003; 6,82]; p>0,05

Tabela 55. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego Davies i wsp., 2013 [9]-[10].

Badanie kliniczne Davies [9]-[10]	
Rodzaj badania: badanie II fazy, randomizowane, z podwójnym zamaskowaniem, wielośrodkowe, w układzie skrzyżowanym (ang. <i>cross-over</i> ), <i>superiority</i> .	Jakość wyników: <b>wysoka</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>wysoka</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>A</b>
Ograniczenia metodyki: relatywnie krótki okres leczenia/ obserwacji, randomizacja blokowa, w układzie skrzyżowanym, mała liczba pacjentów włączonych do poszczególnych grup. Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.	
Oceniany parametr kliniczny	Różnica pomiędzy grupami [95% CI]; wartość p
Skuteczność kliniczna; 4 tygodnie	
Średnia zmiana wartości parametru LCI	-2,07 [-2,98; -1,15]; p=0,0004
Średnia zmiana wartości FEV <sub>1</sub> [punkty procentowe]	7,01 [1,80; 12,21]; p=0,0117
Średnia zmiana punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R	3,99 [-5,32; 1,33]; p=0,3796
Średnie stężenie chlorków w pocie [mmol/l]	-45,85 [-53,54; -38,16]; p<0,0001
Profil bezpieczeństwa	
Co najmniej 1 działanie niepożądane	RR=0,91 [0,60; 1,36]; p>0,05
Co najmniej 1 ciężkie (ang. <i>serious</i> ) działanie niepożądane	RR=2,11 [0,30; 15,41]; p>0,05
Działania niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia	Peto OR=7,81 [0,16; 394,22]; p>0,05

Tabela 56. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego o akronimie KONNECTION [11]-[15].

Badanie kliniczne KONNECTION [11]-[15]	
Rodzaj badania: badanie III fazy, randomizowane, z podwójnym zamaskowaniem, wielośrodkowe, w układzie skrzyżowanym (ang. <i>cross-over</i> ), <i>superiority</i> .	Jakość wyników: <b>wysoka</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>wysoka</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>A</b>
Ograniczenia metodyki: schemat skrzyżowany, relatywnie krótki okres leczenia, mała liczba pacjentów włączonych do poszczególnych grup. Komentarz: Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki opisane w oparciu o dane z raportu badania dostarczonego przez Zamawiającego.	
Oceniany parametr kliniczny	Różnica zmian pomiędzy grupami [95% CI]; wartość p
Skuteczność kliniczna; 8 tygodni (dane z referencji [12])	

Średnia bezwzględna zmiana wartości FEV <sub>1</sub> [%]	13,76 [9,94; 17,57]; p<0,0001
Średnia bezwzględna zmiana punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R	12,83 [6,71; 18,94]; p<0,0001
Średnia bezwzględna zmiana masy ciała [kg]	1,67 [0,71; 2,62]; p=0,0007
Średnia bezwzględna zmiana wskaźnika masy ciała; BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	0,66 [0,34; 0,99]; p<0,0001
Średnia bezwzględna zmiana wskaźnika masy ciała dostosowanego do wieku; BMI <i>z-score</i> [punkty]	0,28 [0,12; 0,45]; p=0,0010
Średnia bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie [mmol/l]	-49,63 [-57,79; -41,47]; p<0,0001
Odpowiedź na leczenie - wzrost parametru FEV <sub>1</sub> o co najmniej 5% względem wartości wyjściowej	RB=17,53 [3,31; 100,94], p<0,05
Odpowiedź na leczenie - redukcja stężenia chlorków w pocie ≥5% względem wartości wyjściowych	RB=1,79 [1,29; 2,64], p<0,05
Zaostrzenie objawów płucnych; liczba zdarzeń [n]	RR=0,81 [0,39; 1,69]; p=0,5687
Zaostrzenie objawów płucnych; liczba pacjentów [n, %]	RR=1,10 [0,48; 2,49]; p>0,05
Zaostrzenie objawów płucnych wymagające hospitalizacji [n, %]	RR=0,39 [0,09; 1,63]; p>0,05
Zaostrzenie objawów płucnych wymagające dożylniej antybiotykoterapii [n, %]	RR=0,58 [0,16; 2,07]; p>0,05
<b>Profil bezpieczeństwa</b>	
Jakiegokolwiek działania niepożądane	RR=0,88 [0,67; 1,12]; p>0,05
Działania niepożądane o łagodnym nasileniu	RR=1,66 [0,90; 3,16]; p>0,05
Działania niepożądane o umiarkowanym nasileniu	RR=0,52 [0,24; 1,13]; p>0,05
Działania niepożądane o poważnym nasileniu	RR=0,49 [0,17; 1,39]; p>0,05
Jakiegokolwiek działania niepożądane związane z leczeniem	RR=1,95 [0,68; 5,71]; p>0,05
Ciężkie działania niepożądane	RR=0,56 [0,19; 1,64]; p>0,05
Ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem	RR=0,97 [0,10; 9,13]; p>0,05
Działania niepożądane prowadzące do zaburzenia schematu leczenia	Peto OR=0,13 [0,003; 6,64]; p>0,05

Tabela 57. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego Altes i wsp., 2014 [16]-[17].

Badanie kliniczne [16]-[17]	
Rodzaj badania: badanie II fazy, kontrolowane z grupą placebo, z pojedynczym zamaskowaniem – 1. część badania (2. część badania – otwarta), jednośrodkowe.	Jakość wyników: <b>średnia</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>średnia</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>B</b>
Ograniczenia metodyki: pojedyncze zamaskowanie w pierwszej fazie badania, brak zamaskowania w drugiej fazie badania, brak informacji odnośnie przeprowadzenia randomizacji, mała liczba pacjentów włączonych do obu grup, krótka faza badania z zamaskowaniem. Komentarz: badanie nie zostało opublikowane w postaci pełnego tekstu (grudzień 2014). Wyniki przedstawione w niniejszej analizie opisane zostały w oparciu o dostępne abstrakty.	
Oceniany parametr kliniczny	Różnica zmian pomiędzy grupami [95% CI]; wartość p
<b>Skuteczność kliniczna; 4 tygodnie (faza pojedynczo zamaskowana)</b>	
Redukcja całkowitych defektów wentylacji płuc; odczyt ręczny	-8,20%; p=0,0547 (-0,48 litra; p=0,0313)
Wzrost parametru FEV <sub>1</sub>	+12,8% wartości należnej; p=0,0078
<b>Skuteczność kliniczna; 48 tygodni (faza otwarta)</b>	
Redukcja całkowitych defektów wentylacji płuc (badanie HG-MRI)	-6,3%; p=1953 (-0,31 litra; p=0,2656)
Wzrost parametru FEV <sub>1</sub>	+5,2% wartości należnej; p=0,1953
<b>Profil bezpieczeństwa</b>	
Nie analizowano.	

Tabela 58. Ocena jakości danych z otwartego badania klinicznego o akronimie PERSIST [18]-[23].

Badanie kliniczne PERSIST [18]-[23]	
Rodzaj badania: badanie otwarte, bez randomizacji oraz grupy kontrolnej, typu <i>open-label extension</i> , wielośrodkowe.	Jakość wyników: <b>niska</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>niska</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>B</b>
Ograniczenia metodyki: brak randomizacji, brak grupy kontrolnej; do badania kwalifikowano pacjentów, którzy ukończyli wcześniej udział w badaniach RCT o akronimach STRIVE oraz ENVISION.	
Oceniany parametr kliniczny	Zmiana względem wartości wyjściowych
<b>Skuteczność kliniczna/ profil bezpieczeństwa</b>	
Analiza skuteczności klinicznej i oceny profilu bezpieczeństwa iwaktoforu w badaniu bez grupy kontrolnej miała charakter głównie opisowy w odniesieniu do zmian analizowanych parametrów względem stanu początkowego/ wartości wyjściowych.	

Tabela 59. Ocena jakości danych z retrospektywnego badania Rowe i wsp., 2013 [24]-[25].

Badanie kliniczne [24]	
Rodzaj badania: badanie prospektywne, obserwacyjne, bez grupy kontrolnej.	Jakość wyników: <b>niska</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>niska</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>B</b>
Ograniczenia metodyki: badanie obserwacyjne.	
Oceniany parametr kliniczny	Zmiana względem wartości wyjściowych

Skuteczność kliniczna/ profil bezpieczeństwa	
Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania iwakaftoru w badaniu obserwacyjnym miała charakter opisowy w odniesieniu do zmian analizowanych parametrów względem wartości wyjściowych.	

**Tabela 60. Ocena jakości danych z retrospektywnego badania Ronan i wsp., 2014 [26]-[27].**

Badanie kliniczne [26]-[27]	
Rodzaj badania: badanie prospektywne, obserwacyjne, bez grupy kontrolnej.	Jakość wyników: <b>niska</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>niska</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>B</b>
Ograniczenia metodyki: badanie obserwacyjne, jednoosrodkowe. Komentarz: badanie nie zostało opublikowane w postaci pełnego tekstu (grudzień 2014).	
Oceniany parametr kliniczny	Zmiana względem wartości wyjściowych
Skuteczność kliniczna/ profil bezpieczeństwa	
Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania iwakaftoru w badaniu obserwacyjnym miała charakter opisowy w odniesieniu do zmian analizowanych parametrów względem wartości wyjściowych.	

**Tabela 61. Ocena jakości danych z retrospektywnego badania Sheikh i wsp., 2014 [28].**

Badanie kliniczne [28]	
Rodzaj badania: badanie prospektywne bez zamaskowania i grupy kontrolnej.	Jakość wyników: <b>niska</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>niska</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>B</b>
Ograniczenia metodyki: badanie bez grupy kontrolnej, jednoosrodkowe.	
Oceniany parametr kliniczny	Zmiana względem wartości wyjściowych
Skuteczność kliniczna/ profil bezpieczeństwa	
Ocena skuteczności klinicznej stosowania iwakaftoru w prospektywnym badaniu obserwacyjnym miała charakter opisowy w odniesieniu do zmian analizowanych parametrów względem wartości wyjściowych.	

**Tabela 62. Ocena jakości danych z retrospektywnego badania Sheikh i wsp., 2014 [29].**

Badanie kliniczne [29]	
Rodzaj badania: badanie prospektywne bez zamaskowania i bez grupy kontrolnej.	Jakość wyników: <b>niska</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>niska</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>B</b>
Ograniczenia metodyki: badanie bez grupy kontrolnej, jednoosrodkowe.	
Oceniany parametr kliniczny	Zmiana względem wartości wyjściowych
Skuteczność kliniczna/ profil bezpieczeństwa	
Ocena skuteczności klinicznej stosowania iwakaftoru w prospektywnym badaniu obserwacyjnym miała charakter opisowy w odniesieniu do zmian analizowanych parametrów względem wartości wyjściowych.	

**Tabela 63. Ocena jakości danych z retrospektywnego badania Barry i wsp., 2014 [30].**

Badanie kliniczne [30]	
Rodzaj badania: badanie retrospektywne, kliniczno-kontrolne	Jakość wyników: <b>niska</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>niska</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>B</b>
Ograniczenia metodyki: badanie obserwacyjne oparte na wynikach podawania iwakaftoru w ramach tzw. programu rozszerzonego dostępu (ang. <i>compassionate use programme</i> ).	
Oceniany parametr kliniczny	Zmiana względem wartości wyjściowych
Skuteczność kliniczna/ profil bezpieczeństwa	
Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania iwakaftoru w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym miała charakter opisowy w odniesieniu do zmian analizowanych parametrów względem stanu początkowego/ wartości wyjściowych.	

**Tabela 64. Ocena jakości danych z retrospektywnego badania Hebestreit i wsp., 2013 [31].**

Badanie kliniczne [31]	
Rodzaj badania: badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej.	Jakość wyników: <b>niska</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>niska</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>B</b>
Ograniczenia metodyki: badanie obserwacyjne oparte na wynikach podawania iwakaftoru w ramach programu rozszerzonego dostępu (ang. <i>compassionate use programme</i> ).	
Oceniany parametr kliniczny	Zmiana względem wartości wyjściowych
Skuteczność kliniczna/ profil bezpieczeństwa	
Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania iwakaftoru w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym miała charakter opisowy w odniesieniu do zmian analizowanych parametrów względem stanu początkowego/ wartości wyjściowych.	

Tabela 65. Ocena jakości danych z retrospektywnego badania Hubert i wsp., 2013 [32].

Badanie kliniczne [32]	
Rodzaj badania: badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej.	Jakość wyników: <b>niska</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>niska</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>B</b>
Ograniczenia metodyki: badanie obserwacyjne oparte na wynikach podawania iwakaftoru w rzeczywistej praktyce klinicznej. Komentarz: badanie nie zostało opublikowane w postaci pełnego tekstu (grudzień 2014).	
Oceniany parametr kliniczny	Zmiana względem wartości wyjściowych
Skuteczność kliniczna/ profil bezpieczeństwa	
Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania iwakaftoru w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym miała charakter opisowy w odniesieniu do zmian analizowanych parametrów względem wartości wyjściowych.	

Jakość dowodów naukowych przedstawionych w opisach/ raportach przypadków [33], [34], [35], [36], [37], [38] została określona jako niska (poziom C według trzystopniowej skali A-B-C).

## 15.10. TABELE POMOCNICZE

Tabela 66. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii\*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny	I A	Meta-analiza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	I B	Systematyczny przegląd literatury bez meta-analizy.
Badanie eksperymentalne	II A	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.
	II B	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	II C	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	III A	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III B	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	III C	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III D	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IV A	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IV B	Seria przypadków – badanie posttest.
	IV C	Inne badanie grupy pacjentów.
	IV D	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

\* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.*

Tabela 67. Opis arkusza skali *Jadad*.

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (zawiera słowa takie jak <i>randomly</i> , <i>random</i> , <i>randomisation</i> )?	+1 punkt
Czy podano opis randomizacji i metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1 punkt
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1 punkt
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1 punkt
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1 punkt
Ocena maksymalna	<b>5 punktów</b>

Tabela 68. Opis skali GRADE.

Typ badania		Jakość dowodów naukowych		
Randomizowane lub quasi-randomizowane badanie kliniczne		wysoka		
Badania obserwacyjne		średnia		
Inne typy badań		niska		
Zmniejsz punktację w przypadku, gdy:		Zwiększ punktację w przypadku, gdy:		
Ograniczenia w metodyce badań (randomizacja, zaślepienie, kod alokacji)	poważne	-1	Silne związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu o wyniki ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez znaczących czynników zakłócających	+1
	bardzo poważne	-2		
	istotna heterogenność	-1	Silny związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu bezpośrednie dowody bez poważnych zastrzeżeń do wiarygodności	+2
Niepewność co do kierunku wyników	niewielka	-1		
	duża	-2		
Rozrzuczone wyniki		-1	Dowody na związek odpowiedzi z dawką.	+1
Wysokie ryzyko błędu reporting		-1	Wszystkie wiarygodne znaczące czynniki zakłócające redukują dany efekt	+1

Tabela 69. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)\*.

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
<b>A</b>	Dane z randomizowanych, wieloośrodkowych badań klinicznych lub meta-analiz
<b>B</b>	Dane z randomizowanych badań jednoośrodkowych lub badań nierandomizowanych
<b>C</b>	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

\* na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

Tabela 70. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach\*.

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	Metod przeprowadzenia badań	Wyników
<b>Wysoka</b>	Badanie randomizowane podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.
<b>Średnia</b>	Badanie randomizowane pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.
<b>Niska</b>	Badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
<b>Bardzo niska</b>	-	Jakiegolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

\* na podstawie Guyatt GH i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.

**Tabela 71. Formularz ekstrakcji danych z badań.****Badacz: Alicja Mikrut, Sylwia Łopuch.**

Szczegóły badania		
Kod badania:		
Autorzy:		
Tytuł:		
Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania według <i>Jadad</i> :		
Czy praca opisywana jest jako randomizowana?		
Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?		
Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?		
Czy opisano metodę randomizacji i była ona właściwa?		
Czy opisano metodę zamaskowania badania i była ona właściwa?		
Czy opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa?		
Czy badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa?		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania:		
Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna



## **Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa**

[www.centrumhta.com](http://www.centrumhta.com)

**Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa** jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

**Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa** współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

**Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa** zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl))**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
  - analizę problemu decyzyjnego,
  - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
  - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
  - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.