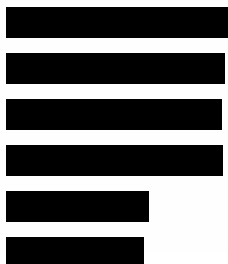


ANALIZA KLINICZNA



**SYMKEVI® (TEZAKAFTOR/IWAKAFTOR) W SKOJARZENIU
Z KALYDECO® (IWAKAFTOR) W TERAPII PACJENTÓW ≥6 R.Ż.
Z MUKOWISCYDOZĄ**

Wersja 1.1



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 19.01.2021 r.*
*w dniu 15.02.2021 r. analizę uzupełniono o dodatkową publikację do badania EXTEND

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Vertex Pharmaceuticals (Polska) Sp. z o. o.

Regus Polna Corner
ul. Ludwika Waryńskiego 3a,
00-645 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

Spis treści

1. WSTĘP.....	17
1.1. Cel analizy klinicznej	17
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	17
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	19
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	19
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	19
2.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej	19
2.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy.....	21
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	21
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	21
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	22
2.4. Selekcja badań klinicznych	23
2.5. Ocena wiarygodności dowodów naukowych	23
2.5.1. Badania pierwotne	23
2.5.2. Opracowania wtórne	24
2.6. Ekstrakcja danych	24
2.7. Analiza statystyczna.....	25
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	26
3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	26
4. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY.....	31
4.1. Populacja pacjentów w wieku ≥ 12 r.ż.	31
4.1.1. Badania kliniczne w populacji F/F	31
4.1.2. Badania kliniczne w populacji F/RF	35
4.1.3. Badanie przedłużone EXTEND	38
4.2. Populacja pacjentów w wieku 6–11 lat	39
4.3. Badania RWD	43
5. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ – POPULACJA ≥ 12 R.Ż.....	45
5.1. Wyniki analizy skuteczności klinicznej TEZ/IVA + IVA w populacji pacjentów F/F.....	45
5.1.1. Funkcja płuc.....	45
5.1.2. Zaostrzenia objawów płucnych	51

5.1.3.	Hospitalizacje	54
5.1.4.	Jakość życia	54
5.1.5.	BMI, masa ciała	59
5.1.6.	Stężenie chlorków w pocie	61
5.2.	Wyniki analizy bezpieczeństwa TEZ/IVA + IVA w populacji pacjentów F/F	62
5.2.1.	Zdarzenia niepożądane ogółem	62
5.2.2.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane	64
5.2.3.	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania	66
5.2.4.	Nieprawidłowości laboratoryjne	67
5.3.	Wyniki analizy skuteczności klinicznej TEZ/IVA + IVA w populacji pacjentów F/RF	68
5.3.1.	Funkcja płuc	68
5.3.2.	Zaostrzenia objawów płucnych	73
5.3.3.	Jakość życia	75
5.3.4.	BMI, masa ciała	77
5.3.5.	Stężenie chlorków w pocie	78
5.4.	Wyniki analizy bezpieczeństwa TEZ/IVA + IVA w populacji pacjentów F/RF	79
5.4.1.	Zdarzenia niepożądane ogółem	79
5.4.2.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane	80
5.4.3.	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania	81
5.4.4.	Nieprawidłowości laboratoryjne	82
5.5.	Analiza długoterminowa wyników bezpieczeństwa	82
6.	WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ – POPULACJA 6–11 LAT	86
6.1.	Wyniki analizy skuteczności klinicznej TEZ/IVA + IVA w populacji pacjentów F/F lub F/RF	86
6.1.1.	Funkcja płuc	86
6.1.2.	Stężenie chlorków w pocie	91
6.1.3.	Jakość życia	93
6.1.4.	BMI, masa ciała, wzrost	96
6.2.	Wyniki analizy bezpieczeństwa TEZ/IVA + IVA w populacji pacjentów F/F lub F/RF	99
6.2.1.	Zdarzenia niepożądane ogółem	99
6.2.2.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane	100
6.2.3.	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania	101
6.2.4.	Nieprawidłowości laboratoryjne	102
7.	ANALIZA EFEKTYWNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA TEZ/IVA + IVA W RZECZYWISTEJ PRAKTYCE KLINICZNEJ	103
8.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	104

9. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	106
10. WNIOSKI KOŃCOWE	111
10.1. Populacja F/F (dorośli i dzieci ≥ 12 r.ż.).....	111
10.2. Populacja F/RF (dorośli i dzieci ≥ 12 r.ż.)	112
10.3. Populacja F/F i F/RF (dzieci 6–11 lat).....	114
11. OGRANICZENIA.....	117
12. Dyskusja	119
13. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE.....	124
14. Bibliografia	125
15. SPIS TABEL	129
16. SPIS WYKRESÓW	132
17. SPIS RYSUNKÓW	134
ANEKS A. WYNIKI UZUPEŁNIAJĄCE	135
ANEKS B. WYNIKI WYSZUKIWANIA	138
B.1. Strategia wyszukiwania badań.....	138
B.1.1. Przeszukanie baz bibliograficzno-abstraktowych.....	138
B.1.2. Dodatkowe źródła danych.....	139
B.2. Badania wykluczone z analizy klinicznej.....	140
ANEKS C. SZCZEGÓŁOWA CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH.....	143
C.1. Populacja pacjentów w wieku ≥ 12 r.ż.	143
C.2. Populacja pacjentów w wieku 6–11 lat	154
ANEKS D. SZCZEGÓŁOWA OCENA WIARYGODNOŚCI WŁĄCZONYCH BADAŃ	160
D.1. Badania RCT.....	160
D.2. Badania jednoramienne	176
D.3. Opracowania wtórne	177
ANEKS E. DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH.....	178
E.1. Populacja pacjentów w wieku ≥ 12 r.ż.	178
E.2. Populacja pacjentów w wieku 6–11 lat	180
ANEKS F. BADANIA KLINICZNE W TOKU	182
ANEKS G. OPIS KWESTIONARIUSZY ZASTOSOWANYCH W BADANIACH	183
G.1. CFQ-R.....	183

G.2. SF-36.....	183
ANEKS H. FORMULARZE WYKORZYSTYWANE PRZY OPRACOWANIU ANALIZY KLINICZNEJ 184	
H.1. Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii	184
H.2. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane)	185
H.3. Formularz do oceny wiarygodności badań RWD.....	189
H.4. Narzędzie oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR	189
H.4.1. Formularz AMSTAR II.....	189
H.4.2. Przykładowa ocena AMSTAR II	192
ANEKS I. FORMULARZE DO EKSTRAKЦИИ DANYCH Z BADANIA.....	194
I.1. Formularz do charakterystyki badań.....	194
I.2. Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	195
I.3. Formularz do ekstrakcji danych ciągłych	196

Indeks skrótów

95% CI	95-procentowy przedział ufności (<i>95% Confidence Interval</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse Event</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	Brak danych
BID	Dwa razy dziennie (<i>Bis in die</i>)
BMI	Wskaźnik masy ciała (<i>Body Mass Index</i>)
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (<i>Best Supportive Care</i>)
CF	Mukowiscydoza (<i>Cystic Fibrosis</i>)
CFQ-R	poprawiony Kwestionariusz Jakości Życia w Mukowiscydozie (<i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i>)
CFTR	Mukowiscydozowy przez błonowy regulator przewodnictwa (<i>Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator</i>)
ELE	Eleksakaftor
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicine Agency</i>)
F/F	Populacja pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del białka CFTR
F/RF	Populacja pacjentów heterozygotycznych z mutacją F508del na jednym allelu i mutacją z resztkową funkcją białka CFTR na drugim allelu
FDA	Agencja Żywności i Leków na terenie Stanów Zjednoczonych (<i>Food and Drug Administration</i>)
FEF_{25/75}	Natężony przepływ wydechowy na poziomie od 25% do 75% FVC (<i>Forced Expiratory Flow</i>)
FEV₁	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (<i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i>)

FEV_{25/75}	Natężona objętość wydechowa na poziomie od 25% do 75% FVC (<i>Forced Expiratory Volume from 25% to 75% of forced vital capacity</i>)
FVC	Natężona pojemność życiowa (<i>Forced Vital Capacity</i>)
GGN	Górna granica normy
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
i.v.	Podanie dożylne (<i>intravenous</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention to Treat Analysis</i>)
IVA	Iwakaftor
IWRS	Interaktywny system odpowiedzi (<i>Interactive Web Response System</i>)
LCI	Indeks klirensu płuc (<i>Lung Clearance Index</i>)
LSM	Średnia uzyskana metodą najmniejszych kwadratów (<i>Least Squares Mean</i>)
LSMD	Różnica średnich uzyskana metodą najmniejszych kwadratów (<i>Least Squares Mean Difference</i>)
LUM	Lumakaftor
MD	Różnica średnich (<i>Mean Difference</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention to Treat Analysis</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
nd	Nie dotyczy
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (<i>Number Needed to Harm</i>)

NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (<i>Number Needed To Treat</i>)
OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)
PICOS	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, typ badań (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PLC	Placebo
ppFEV₁	procent przewidywanej wartości FEV ₁ (<i>percent predicted FEV₁</i>)
QD	Raz dziennie (<i>łac. quaque die</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk Difference</i>)
RoB2	Ocena ryzyka błędu systematycznego zaproponowana w najnowszym opracowaniu Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0) przez The Cochrane Collaboration (<i>Risk of Bias version 2</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
RWD	Badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (<i>Real World Data</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious Adverse Event</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SF-36	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>Short Form Health Survey</i>)
TEAE	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (<i>Treatment Emergent Adverse Events</i>)
TEZ	Tezakaftor
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii z wykorzystaniem preparatu Symkevi® (tezakaftor i iwakaftor; TEZ/IVA) w skojarzeniu z Kalydeco® (iwakaftor; IVA) dodanych do aktualnej praktyki klinicznej (BSC) stosowanej w leczeniu pacjentów chorych na mukowiscydozę (CF) w wieku co najmniej 6 lat:

- homozygotycznych pod względem mutacji F508del – populacji F/F, lub
- heterozygotycznych pod względem mutacji F508del oraz z jedną z następujących mutacji resztkowych (RF) genu CFTR: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T – populacji F/RF.

■ Metodyka

Niniejsza analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. W ramach analizy klinicznej przeprowadzono systematyczny przegląd baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne) w celu identyfikacji badań eksperymentalnych, umożliwiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa TEZ/IVA + IVA dodanych do standardowej terapii wspomagającej (BSC). W ramach niniejszej analizy poszukiwano również przeglądów systematycznych, a także badań oceniających TEZ/IVA + IVA w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Selekcja odnalezionych badań dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 610 pozycji, które poddano dwuetapowej selekcji w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia. Ostatecznie do analizy klinicznej włączono 8 badań eksperymentalnych, w tym 3 badania RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej TEZ/IVA z IVA w porównaniu z placebo (PLC) w populacji pacjentów ≥ 12 r.ż. homozygotycznych pod względem mutacji *F508del* (populacja F/F):

- badanie główne **EVOLVE** (III fazy) oraz
- 2 badania uzupełniające (II fazy):
 - **VX-103** (NCT02070744)
 - **VX-112** (NCT02730208).

W populacji pacjentów ≥ 12 r.ż. heterozygotycznych (populacji F/RF) zidentyfikowano 1 badanie kliniczne (III fazy) – **EXPAND** – oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej TEZ/IVA z IVA w porównaniu z PLC. Dodatkowo do analizy włączono badanie **EXTEND** stanowiące badanie przedłużone, w którym uczestniczyli m.in. pacjenci zakwalifikowani pierwotnie do badań EVOLVE, VX-103 i EXPAND.

W populacji dzieci w wieku 6–11 lat (populacja F/F lub F/RF) zidentyfikowano 3 badania eksperymentalne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii TEZ/IVA + IVA:

- EMBRACE – badanie RCT;
- ENTRUST – jednoramienne badanie eksperymentalne typu przed/po.
- 661-116A – badanie przedłużone uwzględniające pacjentów, którzy ukończyli badania pierwotne EMBRACE i ENTRUST (część B).

Odnaleziono ponadto 10 przeglądów systematycznych oraz 1 badanie oceniające efektywność rzeczywistą ocenianej interwencji.

Dorośli i dzieci ≥ 12 r.ż. (populacja F/F)

Badanie EVOLVE to randomizowana, podwójnie zaślepiąca próba kliniczna III fazy przeprowadzona w układzie grup równoległych oceniająca skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej TEZ/IVA z IVA względem PLC dodanych do BSC w populacji pacjentów powyżej 12 r.ż. z CF z genotypem F/F i z wyjściową wartością ppFEV₁ mieszczącą się w zakresie 40%–90%. Badania VX-103 i VX-112 stanowiły natomiast randomizowane, podwójnie zaślepiąca próby kliniczne II fazy. Badanie VX-103 obejmowało pacjentów w wieku powyżej 18 r.ż. z wyjściową ppFEV₁ mieszczącą się w zakresie 40%–90% i składało się z dwóch etapów oddzielonych co najmniej 4-tygodniowym okresem wymywania: I – stanowiącym randomizowaną próbę kliniczną i II – fazę jednoramienną, w ramach której wszyscy pacjenci otrzymywali TEZ/IVA + IVA w zarejestrowanych dawkach. W pracy VX-112 uwzględniono chorych w wieku powyżej 12 r.ż. z zachowaną dobrą funkcją płuc (ppFEV₁ $\geq 70\%$). Łącznie w badaniu EVOLVE uczestniczyło 510 pacjentów, badanie VX-112 obejmowało 41 pacjentów, a do uwzględnionych w analizie ramion z badania VX-103 zrandomizowano 29 chorych (etap I).

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu EVOLVE była bezwzględna zmiana ppFEV₁ w okresie 24 tygodni względem wartości wyjściowych, w badaniu VX-103 ocena bezpieczeństwa w 12-tygodniowym okresie obserwacji, z kolei w pracy VX-112 bezwzględna zmiana ogólnego wyniku w skali oceny badań obrazowych klatki piersiowej (Brody/CF-CT) w 72. tygodniu względem wartości wyjściowej.

EVOLVE stanowiło dobrze zaprojektowane, charakteryzujące się wysoką wiarygodnością badanie kliniczne, w którym przeprowadzono formalną kalkulację próby zapewniającą odpowiednią moc statystyczną do wykazania różnic pomiędzy interwencjami. Badania VX-103 oraz VX-112 nie posiadają tych cech, jak również obejmują ograniczoną populację docelową (badanie VX-103 tylko pacjentów dorosłych, VX-112 pacjentów z zachowaną dobrą funkcją płuc). Z tego powodu wyniki badania EVOLVE traktowane są w sposób nadrzędny w niniejszej analizie, a VX-103 i VX-112 traktowane są jako prace uzupełniające.

Pacjenci badania EVOLVE i VX-103 mieli możliwość uczestniczenia w niezaślepionym badaniu przedłużonym EXTEND przez okres 96 tygodni. W ramach badania EXTEND, spośród uczestników badania EVOLVE, terapię TEZ/IVA + IVA otrzymywało 459 pacjentów, a spośród uczestników próby VX-103 23 pacjentów.

Dorośli i dzieci ≥ 12 r.ż. (populacja F/RF)

Badanie EXPAND to randomizowana, wieloosrodkowa, podwójnie zaślepiąca próba kliniczna III fazy, przeprowadzona w układzie grup skrzyżowanych (*cross-over*), której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii złożonej TEZ/IVA + IVA względem monoterapii IVA oraz PLC w leczeniu pacjentów z CF heterozygotycznych pod względem mutacji *F508del* i mutacją z zachowaną resztkową funkcją (RF) białka CFTR na drugim allele. Badanie uwzględniało pacjentów w wieku powyżej 12 r.ż. i wyjściową ppFEV₁ mieszczącą się w

zakresie 40%–90%. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu była bezwzględna zmiana średniego wyniku ppFEV₁ z 4. i 8. tygodnia względem wartości wyjściowej. Badanie było ukierunkowane na wykazanie przewagi ocenianej interwencji względem PLC. Łącznie do badania zrandomizowano 248 pacjentów.

Pacjenci, którzy ukończyli drugi okres leczenia mieli możliwość uczestniczenia w niezaślepionym badaniu przedłużonym EXTEND, w którym wszyscy otrzymywali TEZ/IVA + IVA w dawkach 100/150 mg TEZ/IVA rano i 150 mg IVA wieczorem przez okres 96 tygodni. W ramach badania EXTEND, spośród uczestników badania EXPAND, terapię TEZ/IVA + IVA otrzymało 226 pacjentów.

Dzieci w wieku 6–11 lat (populacja F/F lub F/RF)

Badanie EMBRACE to randomizowana, wieloośrodkowa, podwójnie zaślepiona próba kliniczna III fazy, przeprowadzona w układzie grup równoległych, zaprojektowana w celu oceny bezpieczeństwa oraz skuteczności terapii skojarzonej TEZ/IVA z IVA w leczeniu CF w populacji pacjentów w wieku 6–11 lat homozygotycznych pod względem mutacji F508del (F/F) lub heterozygotycznych pod względem mutacji F508del i mutacją z zachowaną resztkową funkcją (RF) białka CFTR na drugim allelu (F/RF). Zgodnie z kryteriami włączenia, do badania kwalifikowano pacjentów z wartością ppFEV₁ $\geq 70\%$ oraz LCI_{2,5} $\geq 7,5$ podczas skriningu. W badaniu 3 pacjentów (4%) było uprzednio leczonych innymi modulatorami CFTR (pacjenci ci przed włączeniem do badania przeszli 28-tygodniowy okres wymywania). W badaniu zastosowano randomizację w stosunku 4:1, w wyniku której pacjentów przydzielono do jednej z trzech grup: TEZ/IVA + IVA (populacja F/F i F/RF) oraz PLC (populacja F/F) i IVA (populacja F/RF). Badanie nie było jednak nakierowane na porównanie efektu pomiędzy grupami. Schemat badania z uwzględnieniem grup kontrolnych przyjęto w celu minimalizacji ryzyka błędu systematycznego przy ocenie punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu była bezwzględna zmiana LCI_{2,5} po 8 tygodniach terapii względem wartości wyjściowej. Łącznie w badaniu uwzględniono 67 pacjentów, do grupy TEZ/IVA + IVA przydzielono 54 dzieci (42 z genotypem F/F i 12 z genotypem F/RF).

Praca ENTRUST to eksperymentalne wieloośrodkowe badanie jednoramienne składające się z dwóch części (A i B). Część A ukierunkowana była na ocenę parametrów farmakokinetycznych i uwzględniała populację niespełniającą kryteriów włączenia (w zakresie genotypów CF) i jej wyniki nie zostały uwzględnione w analizie. W części B ukierunkowanej na ocenę bezpieczeństwa TEZ/IVA+ IVA uczestniczyli pacjenci w wieku 6–11 lat homozygotyczni pod względem mutacji F508del (F/F) lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i mutacją z zachowaną resztkową funkcją (RF) białka CFTR na drugim allelu (F/RF). W części B wzięło udział 70 pacjentów, w większości (87%) homozygotycznych pod względem mutacji F508del.

Pacjenci badań EMBRACE i ENTRUST (część B) mieli możliwość uczestniczenia w niezaślepionym badaniu przedłużonym 661-116A przez okres 96 tygodni. W ramach badania 661-116A, spośród uczestników badania EMBRACE, terapię TEZ/IVA + IVA otrzymywało 53 pacjentów, a spośród uczestników próby ENTRUST 64 pacjentów.

Wyniki analizy w populacji dorosłych i dzieci ≥ 12 r.ż. o genotypie F/F

Analiza skuteczności

W badaniu głównym uwzględnionym w analizie klinicznej (EVOLVE) wykazano, że terapia skojarzona TEZ/IVA + IVA w porównaniu z PLC, w populacji pacjentów ≥ 12 r.ż. homozygotycznych pod względem mutacji

F508del, w 24-tygodniowym okresie obserwacji, przyczynia się do uzyskania istotnych statystycznie korzyści klinicznych w odniesieniu do:

- poprawy funkcji płuc mierzonej na podstawie bezwzględnej zmiany ppFEV₁ o 4 punkty procentowe (LSMD = 4,0 [3,1; 4,8]; p < 0,001) oraz o 6,8 punktu procentowego na podstawie względnej zmiany ppFEV₁ (LSMD = 6,8 [5,3; 8,3]; p < 0,001),
- redukcji zaostrzeń objawów płucnych (iloraz wskaźników częstości: 0,65 [0,48; 0,88]; p = 0,005),
- redukcji zaostrzeń wymagających hospitalizacji i/lub antybiotykoterapii i.v. (iloraz wskaźników częstości: 0,53 [0,34; 0,82]; p = 0,004),
- wydłużenia czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia płucnego (HR = 0,64 [0,46; 0,88]; p = 0,0069),
- poprawy jakości życia mierzonej zmianą wyniku w domenie oddechowej CFQ-R (LSMD = 5,1 [3,2; 7,0]; wartość nominalna p < 0,0001) oraz w pozostałych 5 z 11 domen (postrzeganie zdrowia, witalność, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie społeczne i obciążenie leczeniem),
- prawdopodobieństwa uzyskania poprawy jakości życia istotnej klinicznie mierzonej poprawą wyniku w domenie oddechowej CFQ-R o co najmniej 4 punkty (RR = 1,44 [1,17; 1,77]; NNT = 7 [5; 15]),
- zmiany stężenia chlorków w pocie (LSMD = -10,1 [-11,4; -8,8]; wartość nominalna p < 0,0001).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią TEZ/IVA + IVA a PLC w odniesieniu do zmiany BMI i masy ciała.

Wyniki analizy badań II fazy (VX-103 i VX-112) również wskazują na korzystny efekt terapii TEZ/IVA + IVA w porównaniu z PLC, jednak z uwagi na małą liczebność i eksploracyjny charakter badań w odniesieniu do większości punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami. Niemniej każdorazowo wartości liczbowe w ramieniu TEZ/IVA + IVA były korzystniejsze względem PLC.

Wyniki badania przedłużonego EXTEND wskazują na utrzymywanie się efektu leczenia TEZ/IVA + IVA w dodatkowym 96-tygodniowym okresie leczenia w populacji pacjentów z genotypem F/F. Korzystne efekty terapii TEZ/IVA + IVA w odniesieniu do poprawy ppFEV₁, BMI, wyniku w domenie oddechowej CFQ-R, jak również częstości zaostrzeń objawów płucnych były widoczne zarówno w grupie kontynuującej terapię TEZ/IVA + IVA, jak i rozpoczynającej leczenie (pacjenci leczeni PLC w ramach badania EVOLVE).

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że terapia TEZ/IVA + IVA w populacji pacjentów z CF z genotypem F/F charakteryzuje się zbliżonym z PLC profilem bezpieczeństwa. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy TEZ/IVA + IVA a PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem (RR = 0,95 [0,91; 1,0003]), w tym również zdarzeń ciężkich (RR = 0,68 [0,45; 1,03]). Nie obserwowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. W badaniu głównym najczęściej raportowano: infekcyjne zaostrzenia płucne i kaszel – przy czym numerycznie rzadziej (p > 0,05) odnotowywano je w grupie TEZ/IVA + IVA. Stosowanie TEZ/IVA + IVA w porównaniu z PLC przyczyniało się natomiast do zmniejszenia ryzyka zmęczenia (RR = 0,53 [0,30; 0,95]; NNT = 18 [10; 154]) oraz wysypki (RR = 0,32 [0,10; 0,96]; NNT = 30 [16; 279]). W odniesieniu do pozostałych zdarzeń nie obserwowano istotnych statystycznie różnic. Spośród SAE najczęściej występowały infekcyjne zaostrzenia płucne – podobnie jak w przypadku AE – raportowano je częściej w grupie PLC.

Długoterminowa analiza bezpieczeństwa TEZ/IVA + IVA stosowanych niezależnie od genotypu pacjentów potwierdziła wyniki uzyskane w ramach podstawowego badania klinicznego. Większość zdarzeń niepożądanych

miało łagodne lub umiarkowane nasilenie i było zgodnych z objawami CF lub znanym profilem bezpieczeństwa TEZ/IVA.

■ Wyniki analizy w populacji dorosłych i dzieci ≥ 12 r.ż. o genotypie F/RF

Analiza skuteczności

W analizie klinicznej wykazano, że terapia skojarzona TEZ/IVA + IVA w porównaniu z PLC, w populacji pacjentów ≥ 12 r.ż. heterozygotycznych pod względem mutacji *F508del* i z mutacją z resztkową funkcją białka CFTR, w 8-tygodniowym okresie obserwacji, przyczynia się do uzyskania istotnych statystycznie korzyści klinicznych w odniesieniu do:

- poprawy funkcji płuc mierzonej na podstawie bezwzględnej zmiany ppFEV₁ o 6,8 punktu procentowego (LSMD = 6,8 [5,7; 7,8]; $p < 0,001$) oraz 11,4 punktu procentowego na podstawie względnej zmiany ppFEV₁ (LSMD = 11,4 [9,6; 13,2]; $p < 0,001$),
- poprawy jakości życia mierzonej zmianą wyniku w domenie oddechowej CFQ-R (LSMD = 11,1 [8,7; 13,6]; $p < 0,001$) oraz w pozostałych 8 z 11 domen (postrzeganie zdrowia, vitalność, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie ról (w pracy/szkole), masa ciała, obciążenie leczeniem, stan emocjonalny),
- uzyskania poprawy jakości życia istotnej klinicznie mierzonej poprawą wyniku w domenie oddechowej CFQ-R o co najmniej 4 punkty (RR = 1,98 [1,55; 2,54]; NNT = 4 [3; 5]),
- zmiany stężenia chlorków w pocie (LSMD = -9,5 [-11,7; -7,3]; $p < 0,001$).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią TEZ/IVA + IVA a PLC w odniesieniu do redukcji częstości zaostrzeń płucnych oraz zmiany BMI i masy ciała.

Wyniki badania przedłużonego EXTEND wskazują na utrzymywanie się efektu leczenia TEZ/IVA + IVA w dodatkowym 96-tygodniowym okresie leczenia w populacji pacjentów z genotypem F/RF. Korzystne efekty terapii TEZ/IVA + IVA w odniesieniu do poprawy ppFEV₁ oraz wyniku w domenie oddechowej CFQ-R były widoczne zarówno w grupie kontynuującej terapię TEZ/IVA + IVA, jak i rozpoczynającej leczenie (pacjenci leczeni PLC w ramach badania EXPAND).

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że terapia TEZ/IVA + IVA w populacji pacjentów z CF z genotypem F/RF, w 8-tygodniowym okresie obserwacji, charakteryzuje się porównywalnym z PLC profilem bezpieczeństwa. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy TEZ/IVA + IVA a PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem (RR = 0,93 [0,82; 1,05]), w tym również zdarzeń ciężkich (RR = 0,57 [0,25; 1,32]). Większość zgłoszonych przypadków miało charakter łagodny lub umiarkowany. Nie obserwowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. Najczęściej raportowano: infekcyjne zaostrzenia płucne i kaszel – każdorazowo numerycznie częściej w grupie PLC. Spośród ciężkich zdarzeń najczęściej występowały infekcyjne zaostrzenia płucne – podobnie jak wcześniej, numerycznie częściej wśród przyjmujących PLC. Profil bezpieczeństwa obserwowany w głównym, 8-tygodniowym, badaniu klinicznym został potwierdzony w długoterminowej, 96-tygodniowej, obserwacji.

Wyniki analizy w populacji dzieci w wieku 6–11 lat o genotypie F/F lub F/RF

Analiza skuteczności

Analiza kliniczna wykazała, że terapia TEZ/IVA + IVA stosowana w populacji dzieci w wieku 6–11 lat przyczynia się do uzyskania istotnych korzyści klinicznych względem wyjściowych wartości w odniesieniu do:

- bezwzględnej zmiany $LCl_{2,5}$ w 8-tygodniowym okresie obserwacji: LSM = -0,51 [-0,74; -0,29]; $p < 0,0001$;
- bezwzględnej zmiany $LCl_{5,0}$ w 8-tygodniowym okresie obserwacji: LSM = -0,30 [-0,39; -0,20]; $p < 0,0001$;
- bezwzględnej zmiany $ppFEV_1$ w 8-tygodniowym okresie obserwacji: LSM = 2,8 [1,0; 4,6]; $p = 0,0024$;
- bezwzględnej zmiany stężenia chlorków w pocie w 8- i 24-tygodniowym okresie obserwacji, odpowiednio: LSM = -12,3 [-15,3; -9,3]; $p < 0,0001$ i LSM = -14,5 [-17,4; -11,6];
- poprawy jakości życia mierzonej zmianą wyniku w domenie oddechowej CFQ-R w 24-tygodniowym okresie obserwacji LSM = 3,4 [1,4; 5,5].

W obu badaniach oceniających skuteczność terapii skojarzonej TEZ/IVA + IVA w populacji pediatrycznej, parametry wzrostu nie odbiegały znacznie od norm dla danego wieku zarówno przed jak i po rozpoczęciu terapii. Nie zaobserwowano aby interwencja istotnie wpływała na analizowane parametry.

Analiza bezpieczeństwa

Terapia skojarzona TEZ/IVA + IVA była dobrze tolerowana w populacji dzieci w wieku 6–11 lat. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia raportowane były u 76% pacjentów badania EMBRACE i 93% pacjentów badania ENTRUST, jednak w zdecydowanej większości miały charakter łagodny lub umiarkowany. Zdarzenia o charakterze ciężkim raportowano u nieznacznego odsetka dzieci, żadne nie stanowiło zagrożenia życia. Najczęściej występujące AE odzwierciedlały typową manifestację CF w tej grupie wiekowej – obejmowały głównie kaszel, produktywny kaszel i infekcyjne zaostrzenia płucne związane z przebiegiem CF, ale również ból głowy, gorączkę, niedrożność nosa, ból brzucha.

Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa TEZ/IVA + IVA stosowanych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej

Badanie przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej potwierdza korzyść kliniczną terapii skojarzonej TEZ/IVA z IVA uzyskaną w badaniach klinicznych. W badaniu Robinson 2020a 3-miesięczna terapia TEZ/IVA + IVA przyczyniała się do uzyskania poprawy parametru $ppFEV_1$ oraz $ppFVC$ w czasie. U części pacjentów obserwowano znaczną poprawę jakości życia mierzonej w każdej z domen CFQ-R, z największą poprawą w domenach dotyczących zdrowia fizycznego, witalności oraz w domenie oddechowej. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 10% pacjentów.

■ Wnioski końcowe

CF jest nieuleczalną chorobą przewlekłą o podłożu genetycznym, której nieunikniony postęp w sposób istotny wpływa na jakość życia pacjenta oraz prowadzi do jego przedwczesnej śmierci. W Polsce obecnie jedyną opcją terapeutyczną dostępną w analizowanej docelowej populacji pacjentów jest leczenie objawowe. Oceniana terapia TEZ/IVA + IVA stanowi niewątpliwy przełom w leczeniu chorych na CF oferując im leczenie ukierunkowane na przyczynę leżącą u podłoża choroby. Wyniki analizy klinicznej wskazują, że stosowanie terapii skojarzonej TEZ/IVA z IVA związane jest z korzyścią kliniczną w postaci istotnej poprawy funkcji płuc obserwowanej zarówno w populacji homozygotycznej (F/F), jak również heterozygotycznej (F/RF) pod względem najczęściej występującej mutacji genu kodującego białko CFTR (F508del). Ponadto stosowanie przedmiotowej terapii przyczynia się do istotnej klinicznie poprawy jakości życia. Profil bezpieczeństwa terapii TEZ/IVA + IVA należy uznać za porównywalny z PLC. Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia TEZ/IVA + IVA zostało potwierdzone w analizie długoterminowej.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii z wykorzystaniem preparatu Symkevi® (tezakaftor i iwakaftor; TEZ/IVA) w skojarzeniu z Kalydeco® (iwakaftor; IVA) dodanych do aktualnej praktyki klinicznej (BSC) stosowanej w leczeniu pacjentów chorych na mukowiscydozę (CF) w wieku co najmniej 6 lat:

- homozygotycznych pod względem mutacji *F508del* (dalej jako populacja F/F), lub
- heterozygotycznych pod względem mutacji *F508del* oraz z jedną z następujących mutacji genu CFTR: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T* (dalej jako populacja F/RF).

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [1, 2].

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań; Tabela 1). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej. Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych, a także uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego.

Tabela 1.
Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy

Populacja (P)
Pacjenci w wieku co najmniej 6 lat z CF: <ul style="list-style-type: none"> • homozygotyczni pod względem mutacji <i>F508del</i>, lub • heterozygotyczni pod względem mutacji <i>F508del</i> oraz z jedną z następujących mutacji genu CFTR: <i>P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T</i>

Interwencja (I)

Terapia skojarzona Symkevi® (TEZ/IVA) z Kalydeco® (IVA) stosowana zgodnie z ChPL – jako opcja dodana do najlepszej terapii wspomagającej (BSC)^a.

Komparatory (C)

Placebo (brak leczenia modulatorami CFTR) jako interwencja dodana do najlepszej terapii wspomagającej (BSC)^a

Brak komparatora – w analizie uwzględnione zostaną również badania, w których stosowana była wyłącznie oceniana interwencja (badania bez grupy kontrolnej).

Punkty końcowe (O)

- Skuteczność:
 - ocena funkcji płuc na podstawie badań spirometrycznych lub wskaźnika LCI (populacja młodszych dzieci w wieku 6–11 lat);
 - zaostrzenia objawów płucnych;
 - ocena stężenia chlorków w pocie;
 - hospitalizacje;
 - ocena jakości życia;
 - ocena stanu odżywienia (BMI i masa ciała);
 - wzrost (populacja młodszych dzieci w wieku 6–11 lat);
 - ocena parametrów antropometrycznych (w populacji pediatrycznej);
- Bezpieczeństwo:
 - zdarzenie niepożądane ogółem, w tym:
 - ciężkie;
 - w stopniu 3 i wyższym - zgodnie z klasyfikacją Common Terminology Criteria for Adverse Events;
 - prowadzące do zaprzestania terapii;
 - związane z leczeniem;
 - zgon;
 - szczególne zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 5% pacjentów w którejkolwiek z grup;
 - szczególne ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 2 pacjentów w którejkolwiek z grup;
 - oddechowe zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (dyskomfort w klatce piersiowej, duszność, zaburzenia oddychania, astma, nadreaktywność oskrzeli, skurcz oskrzeli, świst oddechowy);
 - nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginowej, bilirubiny całkowitej.

Metodyka badań (S)

- badania eksperymentalne z grupą kontrolną lub bez;
- badania obserwacyjne z grupą kontrolną lub bez;
- przeglądy systematyczne, w których ocenie poddano przedmiotową interwencję.

a) Z uwagi na różnorodność terapii stosowanych w ramach BSC dopuszczano także badania, w których wykorzystywano inne, niedostępne w Polsce substancje.

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

2.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

Populacja

Pacjenci w wieku co najmniej 6 lat z CF:

- homozygotyczni pod względem mutacji *F508del*, lub
- heterozygotyczni pod względem mutacji *F508del* oraz z jedną z następujących mutacji genu CFTR: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* i *3849+10kbC→T*.

Interwencja

Terapia skojarzona Symkevi® (TEZ/IVA) z Kalydeco® (IVA) stosowana zgodnie z ChPL – jako opcja dodana do najlepszej terapii wspomagającej (BSC)¹.

¹ Z uwagi na różnorodność terapii stosowanych w ramach BSC dopuszczano także badania, w których wykorzystywano inne, niedostępne w Polsce substancje.

Komparatory

Placebo (brak leczenia modulatorami CFTR) jako interwencja dodana do najlepszej terapii wspomagającej (BSC)².

Brak komparatora – do analizy włączano również badania, w których stosowana była wyłącznie oceniana interwencja (badania bez grupy kontrolnej).

Punkty końcowe

Skuteczność:

- ocena funkcji płuc na podstawie badań spirometrycznych lub wskaźnika LCI (populacja młodszych dzieci w wieku 6–11 lat);
- zaostrzenia objawów płucnych;
- ocena stężenia chlorków w pocie;
- hospitalizacje;
- ocena jakości życia;
- ocena stanu odżywienia (BMI i masa ciała);
- wzrost (populacja młodszych dzieci w wieku 6–11 lat);
- ocena parametrów antropometrycznych (w populacji pediatrycznej).

Bezpieczeństwo:

- zdarzenie niepożądane ogółem, w tym:
 - ciężkie;
 - w stopniu 3 i wyższym – zgodnie z klasyfikacją Common Terminology Criteria for Adverse Events;
 - prowadzące do zaprzestania terapii;
 - związane z leczeniem;
 - zgon;
- szczegółowe zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 5% pacjentów w którejkolwiek z grup;
- szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 2 pacjentów w którejkolwiek z grup;
- oddechowe zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (dyskomfort w klatce piersiowej, duszność, zaburzenia oddychania, astma, nadreaktywność oskrzeli, skurcz oskrzeli, świst oddechowy);
- nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginowej, bilirubiny całkowitej.

² Z uwagi na różnorodność terapii stosowanych w ramach BSC dopuszczano także badania, w których wykorzystywano inne, niedostępne w Polsce substancje.

Metodyka badań

- badania eksperymentalne z grupą kontrolną lub bez;
- badania obserwacyjne z grupą kontrolną lub bez;
- przeglądy systematyczne, w których ocenie poddano przedmiotową interwencję.

Pozostałe kryteria włączenia

W analizie uwzględnione zostały dowody naukowe bez względu na formę publikacji, w tym: abstrakty konferencyjne, postery, publikacje uzupełniające do badań oraz raporty z badań klinicznych.

2.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznano:

- badania opublikowane w języku innym niż język polski lub angielski,
- badania, w których czas leczenia z wykorzystaniem przedmiotowej interwencji był krótszy niż 1 miesiąc (≤ 30 dni),
- badania, w których ponad połowa pacjentów była wcześniej leczona innymi modulatorami CFTR lub nie jest możliwy do ustalenia odsetek pacjentów poddanych wcześniejszemu leczeniu innymi modulatorami CFTR,
- badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (*real world data*, RWD) uwzględniające mniej niż 10 pacjentów.

2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

2.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji, komparatorów oraz populacji. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano automatycznych filtrów.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do metodyki, co pozwoliło uzyskać strategię obejmującą wszystkie rodzaje badań, w tym przeglądy systematyczne oraz badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej. Nie zawężano również wyszukiwania do słów

kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Pierwotne przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (■■■■), przeszukania aktualizacyjne zostały przeprowadzone przez jednego z trzech analityków (■■■■■■■■■■). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd. została potwierdzona przez drugiego analityka (■■■). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie B.1.

2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1]. Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej, w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych oraz systematycznych opracowań wtórnych:

- PubMed (w tym MEDLINE),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Library)
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- doniesienia z konferencji, publikowane na łamach *Pediatric Pulmonology*, *Thorax*, *Journal of Cystic Fibrosis*,
- strony raportujące wyniki badań klinicznych (FDA, EMA).

Ostatniego pełnego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano: 3 czerwca 2020 r., ostatnie przeszukanie aktualizacyjne przeprowadzono w dniu: 11 stycznia 2021 r. Wyniki wyszukiwania w bazach danych, stronach internetowych oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneksie B.1.

2.4. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (██████████ – przeszukanie pierwotne; 2 z 4 – ██████████ – dla przeszukań aktualizacyjnych). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z analityków. Następnie na podstawie analizy pełnych tekstów tych samych dwóch analityków decydowało o ostatecznym włączeniu badania do analizy. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań, w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu.

2.5. Ocena wiarygodności dowodów naukowych

2.5.1. Badania pierwotne

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. Risk of Bias version 2) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0) przez The Cochrane Collaboration (<https://training.cochrane.org/handbook/current>). Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych),
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników.

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i pozostałej dokumentacji zgromadzonej w ramach przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem problematyki ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia). Ostateczna ocena dotycząca wiarygodności metodologicznej całego ocenianego badania uzależniona jest od poszczególnych ocen uzyskanych w każdej z domen, przy założeniu, że najsłabiej oceniona domena determinuje ocenę całościową [3].

Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego RoB2 zaprezentowano w Aneksie H.2. Oceny dokonało niezależnie dwóch z trzech analityków (██████████), a w przypadku niezgodności ostateczną ocenę uzgadniano, dążąc do konsensusu.

Wiarygodność badań jednoramiennych (eksperymentalnych i RWD) została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję HTA (NICE) [4]. Na podstawie domen uwzględnionych w formularzu współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt. Najwyższą punktacją w zakresie poprawności zaprojektowania próby klinicznej przyznaje się wielośrodkowym prospektywnym badaniom, z konsekwentną rekrutacją pacjentów, w których jasno określone zostały: cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia oraz definicje punktów końcowych. Ocenie podlega również sposób przedstawienia najważniejszych wyników badania. Punktacją w tej ostatniej kategorii przyznaje się za analizę wyników umożliwiającą jasne wnioskowanie oraz za przeprowadzenie w ramach badania analizy w warstwach. Formularz przedstawiono w Aneksie H.3.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie RCT scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność grup, wiek, odsetek pacjentów rasy białej, odsetek pacjentów <18 r.ż., odsetek kobiet, rodzaj mutacji, średnia ppFEV₁, średni LCI – w populacji pediatrycznej, odsetek pacjentów z ppFEV₁ <70%, BMI, stężenie chlorków w pocie, wynik w domenie oddechowej CFQ-R, rodzaj terapii podstawowej, kolonizacja *Pseudomonas aeruginosa*),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania, lokalizacja, sponsor).

Formularz do ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badania zaprezentowano w Aneksie I.1.

2.5.2. Opracowania wtórne

Wiarygodność opracowań wtórnych oceniono za pomocą narzędzia AMSTAR II [5]. Formularz do oceny za pomocą tego narzędzia zaprezentowano w Aneksie H.4.

2.6. Ekstrakcja danych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywało dwóch analityków (■■■■■■) wg opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Aneks I.2 i I.3). Kontrola ekstrakcji i obliczeń została zweryfikowana przez innego analityka (■■).

2.7. Analiza statystyczna

W przypadku punktów końcowych ciągłych wyniki uzyskane w grupie interwencji i komparatora przedstawiano w postaci średnich zmian względem wartości wyjściowych, które w badaniach były obliczane metodą najmniejszych kwadratów (LSM). Dla porównania interwencji względem komparatora w pierwszej kolejności podawano wyniki z badania (podane przez autorów) w postaci średniej różnicy uzyskanej metodą najmniejszych kwadratów (LSMD) wraz z miarą rozrzutu. W przypadku braku wyniku dla porównania interwencji i komparatora dokonywano własnych obliczeń, a wyniki przedstawiano w postaci różnicy średnich wartości ocenianych parametrów (MD).

Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu prezentowano w postaci hazardów względnych (HR, *hazard ratio*). Dla wybranych punktów końcowych (zaostżenia objawów płucnych) prezentowano także raportowane przez autorów badania estymowane częstości zdarzeń w przeliczeniu na rok (48 tyg.), a wynik porównania interwencji i komparatora przedstawiano w postaci ilorazu wskaźników.

W przypadku punktów końcowych dychotomicznych wyniki przedstawiano w postaci bezwzględnego odsetka osób, u których stwierdzono wystąpienie ocenianej odpowiedzi / zdarzenia. Wyniki porównań bezpośrednich pomiędzy interwencją a komparatorami, dla dychotomicznych punktów końcowych, przedstawiano w postaci ryzyka względnego (RR) oraz różnicy ryzyka (RD). W przypadku wyniku istotnego statystycznie prezentowano również wartości NNT lub NNH.

W pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniających populację ITT, a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych wyników, o mniejszej wiarygodności. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiano z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$). Poza obliczeniami własnymi przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów prac źródłowych.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2010,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku pierwotnego przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 610 pozycji bibliograficznych. Po eliminacji duplikatów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów. Do dalszej analizy, w oparciu o pełne teksty, zakwalifikowano 77 pozycji.

W wyniku pierwotnego przeszukania ostatecznie do analizy zakwalifikowano 6 badań eksperymentalnych przeprowadzonych w dwóch różnych grupach wiekowych – dorośli i dzieci ≥ 12 r.ż. oraz dzieci w wieku 6–11 lat.

Kryteria włączenia do analizy klinicznej dla populacji pacjentów z CF ≥ 12 r.ż. spełniły 4 badania RCT opisane w 15 publikacjach (Tabela 2), w tym:

- 3 badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej TEZ/IVA z IVA w porównaniu z PLC w populacji pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji *F508del* (populacja F/F):
 - **EVOLVE** – badanie główne (III fazy);
 - NCT02070744 (VX13-661-103), zwane dalej **VX-103** – badanie uzupełniające (II fazy);
 - NCT02730208 (VX15-661-112), zwane dalej **VX-112** – badanie uzupełniające (II fazy);
- 1 badanie kliniczne – **EXPAND** – oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej TEZ/IVA z IVA w porównaniu z PLC w populacji pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji *F508del* (populacja F/RF);

Dodatkowo do analizy włączono badanie **EXTEND** (5 publikacji, w tym poster konferencyjny dostarczony przez Zamawiającego) stanowiące badanie przedłużone, w którym uczestniczyli m.in. pacjenci zakwalifikowani pierwotnie do badań EVOLVE, VX-103 i EXPAND³. Odnaleziono również 1 badanie przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (typu RWD) spełniające kryteria włączenia opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego (Robinson 2020a [7]).

Do analizy klinicznej włączono ponadto 1 jednoramienne badanie eksperymentalne ENTRUST (4 publikacje) – oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej TEZ/IVA z IVA w populacji pacjentów z CF w wieku 6–11 lat homozygotycznych pod względem mutacji *F508del* (populacja F/F) lub heterozygotycznych pod względem mutacji *F508del* z zachowaną resztkową funkcją białka CFTR na drugim allelu (populacja F/RF) – NCT02953314 (VX15-661-113). W badaniu tym mogli

³ W dniu 15 02 2021 r. analizę uzupełniono o pracę Flume 2021 [6] prezentującą wyniki badania przedłużonego EXTEND, która została opublikowana po dacie złożenia wniosku do MZ.

uczestniczyć pacjenci leczeni uprzednio modulatorami CFTR po przejściu 28-tygodniowego okresu wymywania. W publikacji nie podano jednak informacji na temat faktycznego odsetka dzieci leczonych wcześniej lekami z tej grupy – badanie nie spełniało kryteriów włączenia do analizy. Niemniej drogą wyjątku zdecydowano się na włączenie tej pracy do analizy klinicznej z uwagi na brak bardziej wiarygodnych dowodów naukowych dla tej grupy chorych, mając na uwadze ograniczenia z tym związane.

Ponadto do analizy włączono 5 przeglądów systematycznych.

W wyniku doszukań aktualizacyjnych (ostatnie przeprowadzono 11.01.2021 r) odnaleziono dodatkowe badanie RCT – EMBRACE – oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej TEZ/IVA z IVA w populacji pacjentów w wieku 6–11 lat, homozygotycznych pod względem mutacji *F508del* (populacja F/F) lub heterozygotycznych pod względem mutacji *F508del* i mutacją z zachowaną resztkową funkcją białka CFTR na drugim allelu (populacja F/RF) – NCT03559062 (VX16-661-115). Ponadto odnaleziono 5 nowych przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy (Bailey 2020 [8], Gramegna 2020 [9], Guerra 2020 [10], Johnson 2020 [11], Dagenais 2021 [12]) oraz 1 publikację Southern 2020 [13] stanowiącą aktualizację przeglądu Southern 2018 włączonego w ramach pierwotnego przeszukania.

W analizie uwzględniono ponadto nieopublikowane jak dotąd wyniki badania przedłużonego (661-116A), w którym uczestniczyli pacjenci z badania EMBRACE i ENTRUST (dane otrzymane od Zamawiającego).

Proces selekcji badań przedstawiono na diagramie PRISMA (Rysunek 1).

Tabela 2.
Badania pierwotne włączone do analizy

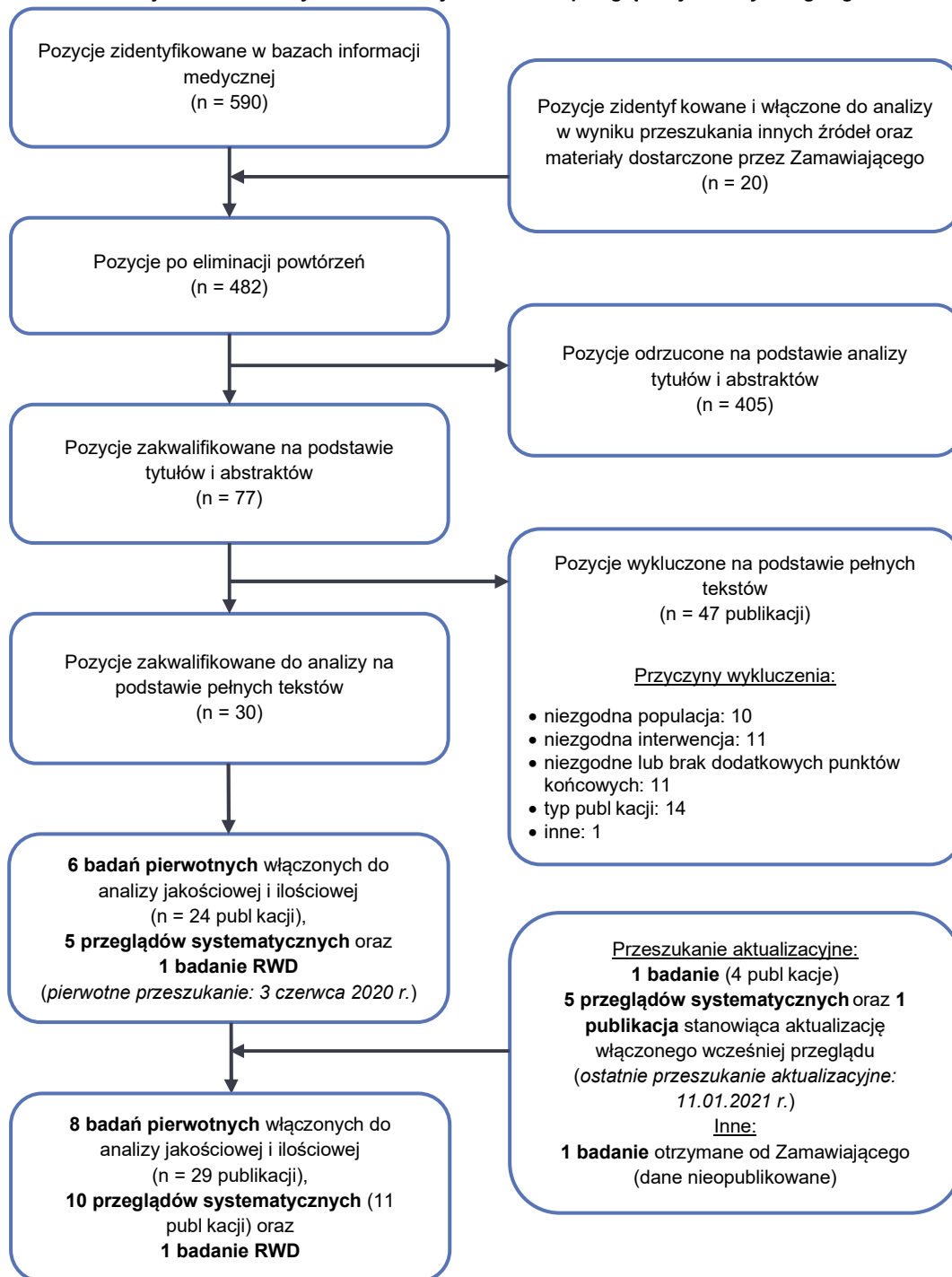
Badania włączone	Interwencja	Publikacja	Szczegóły	Ref.
Dorośli i dzieci ≥12 r.ż. – populacja F/F				
EVOLVE	TEZ/IVA + IVA (+BSC) vs PLC (+BSC)	Taylor-Cousar 2017a	Publikacja główna do badania* *w analizie wykorzystano z danych zaprezentowanych w załącznikach do publikacji głównej, tj. aneksu oraz protokołu i planu analizy statystycznej (SAP)	[14]
		Raport EMA/CHMP/567306/2018	Raport opracowany na potrzeby rejestracji leku prezentujący dodatkowe dane nieprzedstawione w publikacji głównej	[15]
		Raport FDA	Raport opracowany na potrzeby rejestracji leku prezentujący dodatkowe dane nieprzedstawione w publikacji głównej	[16]
		Raport NCT02347657	Raport ze strony clinicaltrials.gov prezentujący dodatkowe dane nieprzedstawione w publikacji głównej	[17]
		Sommerburg 2019	Abstrakt konferencyjny prezentujący dodatkowe wyniki dla oceny jakości życia	[18]
		Taylor-Cousar 2017b	Abstrakt konferencyjny prezentujący dodatkowe wyniki	[19]

Badania włączone	Interwencja	Publikacja	Szczegóły	Ref.
EXTEND ^a	TEZ/IVA + IVA (+BSC) – badanie przedłużone	Raport EMA/CHMP/567306/2018	Raport EMA, w którym przedstawiono wyniki analizy pośredniej (po 24 tyg.) badania EXTEND	[15]
		Flume 2018a	Abstrakt konferencyjny prezentujący wyniki analizy pośredniej (po 24 tyg.) badania EXTEND	[20]
		Flume 2019	Poster z konferencji prezentujący wyniki badania EXTEND oraz analizę <i>post hoc</i> przedstawiającą porównanie zmiany funkcji płuc u osób leczonych TEZ/IVA + IVA względem pacjentów nieleczonych modulatorami CFTR (poster otrzymany od Zamawiającego)	[21]
		Raport NCT02565914	Raport ze strony clinicaltrials.gov prezentujący wyniki po 96 tyg. obserwacji badania EXTEND	[22]
VX-103	TEZ/IVA + IVA (+BSC) vs PLC (+BSC)	Raport NCT02070744	Raport ze strony clinicaltrials.gov prezentujący wyniki badania	[23]
VX-112	TEZ/IVA + IVA (+BSC) vs PLC (+BSC)	Wainwright 2019	Abstrakt konferencyjny do badania VX-112	[24]
		Raport EMA/694594/2019	Raport EMA prezentujący wyniki dodatkowego badania dla TEZ/IVA nieuwzględnionego w raporcie głównym (EMA/CHMP/567306/2018)	[25]
		Raport NCT02730208	Raport ze strony clinicaltrials.gov prezentujący wyniki badania	[26]
		Protokół badania VX-112	Protokół i SAP do badania VX-112 zawierające dodatkowe informacje	[27]
		SAP badania VX-112	(zidentyfikowane na stronie <i>clinicaltrials.gov</i>)	[28]
Dorośli dzieci ≥12 r.ż. – populacja F/RF				
EXPAND	TEZ/IVA + IVA (+BSC) vs PLC (+BSC)	Rowe 2017a	Publikacja główna do badania* *w analizie korzystano z danych zaprezentowanych w załącznikach do publikacji głównej, tj. aneksu oraz protokołu i planu analizy statystycznej (SAP)	[29]
		Raport EMA/CHMP/567306/2018	Raport opracowany na potrzeby rejestracji leku prezentujący dodatkowe dane nieprzedstawione w publikacji głównej	[15]
		Raport FDA	Raport opracowany na potrzeby rejestracji leku prezentujący dodatkowe dane nieprzedstawione w publikacji głównej	[16]
		Raport NCT02392234	Raport ze strony clinicaltrials.gov prezentujący wyniki badania	[30]
		Fischer 2019	Abstrakt konferencyjny prezentujący dodatkowe wyniki dla oceny jakości życia	[31]
EXTEND ^a	TEZ/IVA+ IVA (+BSC) – badanie przedłużone	Raport EMA/CHMP/567306/2018	Raport EMA, w którym przedstawiono wyniki analizy pośredniej (po 16 tyg.) badania EXTEND	[15]
		Middleton 2019	Abstrakt konferencyjny prezentujący wyniki analizy pośredniej (po 16 tyg.) badania EXTEND	[32]

Badania włączone	Interwencja	Publikacja	Szczegóły	Ref.
		Flume 2019	Poster z konferencji prezentujący wyniki badania EXTEND oraz analizę <i>post hoc</i> przedstawiającą porównanie zmiany funkcji płuc u osób leczonych TEZ/IVA + IVA względem pacjentów nieleczonych modulatorami CFTR (poster otrzymany od Zamawiającego)	[21]
		Raport NCT02565914	Raport ze strony clinicaltrials.gov prezentujący wyniki po 96 tyg. obserwacji badania EXTEND	[22]
Dzieci 6–11 lat – populacja F/F lub F/RF				
EMBRACE	TEZ/IVA + IVA (+BSC) vs PLC (+BSC) vs IVA (+BSC)	Davies 2020	Publikacja główna do badania	[33]
		Raport NCT03559062	Raport ze strony clinicaltrials.gov prezentujący wyniki badania	[34]
		Protokół badania VX-115	Protokół i SAP do badania VX-115 zawierające dodatkowe informacje	[35]
		SAP badania VX-115	(zidentyfikowane na stronie clinicaltrials.gov)	[36]
		Dane otrzymane od Zamawiającego	Dodatkowe dane z badania (nieopublikowane)	[37]
ENTRUST	TEZ/IVA + IVA (+BSC)	Walker 2019	Publikacja główna do badania	[38]
		Raport NCT02953314	Raport ze strony clinicaltrials.gov prezentujący wyniki badania	[39]
		Protokół badania VX-113	Protokół i SAP do badania VX-113 zawierające dodatkowe informacje	[40]
		SAP badania VX-113	(zidentyfikowane na stronie clinicaltrials.gov)	[41]
		Dane otrzymane od Zamawiającego	Dodatkowe dane z badania (nieopublikowane)	[37]
661-116A	TEZ/IVA + IVA (+BSC)	Dane otrzymane od Zamawiającego	Wyniki badania przedłużonego dla 96-tygodniowego okresu obserwacji (dane nieopublikowane)	[42]

W dniu 15 02 2021 r. analizę uzupełniono o pracę Flume 2021 [6] prezentującą wyniki badania przedłużonego EXTEND, która została opublikowana po dacie złożenia wniosku do MZ.

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA



4. Charakterystyka badań włączonych do analizy

4.1. Populacja pacjentów w wieku ≥ 12 r.ż.

4.1.1. Badania kliniczne w populacji F/F

EVOLVE to randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie III fazy, przeprowadzone w układzie grup równoległych, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej TEZ/IVA z IVA względem PLC w leczeniu pacjentów z CF homozygotycznych pod względem mutacji *F508del* (F/F). Zgodnie z kryteriami włączenia, do badania kwalifikowano pacjentów w wieku co najmniej 12 lat ze zdiagnozowaną CF (na podstawie stężenia chlorku w pocie ≥ 60 mmol/l) i wartością ppFEV₁ mieszczącą się w zakresie 40%–90% podczas skriningu. Do badania nie włączono pacjentów z ostrym zakażeniem górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzeniem płucnym, lub u których wymagana była zmiana terapii podstawowej w okresie 28 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leku.

W badaniu EVOLVE, w wyniku randomizacji przeprowadzonej w stosunku 1:1, pacjenci zostali przydzieleni do jednego z dwóch ramion, tj. TEZ/IVA + IVA lub PLC. W obu ramionach pacjenci kontynuowali terapię z zastosowaniem standardowego leczenia objawowego (BSC). Schemat leczenia w grupie badanej obejmował przyjęcie jednej dwuskładnikowej tabletki TEZ/IVA rano oraz pojedynczej tabletki IVA wieczorem. W grupie kontrolnej pacjenci otrzymywali identycznie wyglądające PLC w schemacie odpowiadającym schematowi z grupy badanej.

Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem technologii zapewniającej ukrycie kodu alokacji (*Interactive Web Response System, IWRS*) ze stratyfikacją w zależności od wieku (< 18 lat lub ≥ 18 lat), płci i wartości ppFEV₁ ($< 70\%$ i $\geq 70\%$). Badanie było prowadzone w reżimie podwójnego zaślepienia przez cały okres zbierania danych. Zaślepieniu podlegali uczestnicy badania, osoby oceniające efekty leczenia i personel. Wyniki badań spirometrycznych oraz stężenia chlorku w pocie podlegały utajnieniu, dzięki czemu zarówno pacjenci / opiekunowie, jak i personel, na podstawie uzyskiwanych wyników, nie byli w stanie stwierdzić, do której grupy pacjent został przypisany.

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu była bezwzględna zmiana wartości ppFEV₁ w okresie 24 tygodni (uwzględniając wyniki z dnia 15. oraz 4., 8., 12., 16. i 24. tygodnia) względem wartości wyjściowej. Do kluczowych drugorzędowych punktów końcowych należały: względna zmiana wartości ppFEV₁ w okresie 24 tygodni w stosunku do wartości wyjściowej, liczba zaostrzeń płucnych, bezwzględna zmiana BMI względem wartości wyjściowej oraz jakość życia oceniana na podstawie zmiany wyniku w domenie oddechowej CFQ-R względem wartości wyjściowej. Ponadto w badaniu oceniano również inne punkty końcowe oraz bezpieczeństwo. Zastosowano

hierarchiczną procedurę testowania dla głównych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, wg schematu:

1. Bezwzględna zmiana wartości ppFEV₁ w okresie 24 tygodni w stosunku do *baseline*;
2. Względna zmiana wartości ppFEV₁ w okresie 24 tygodni w stosunku do *baseline*;
3. Liczba zaostrzeń płucnych w okresie 24 tygodni;
4. Bezwzględna zmiana BMI w 24. tygodniu w stosunku do *baseline*;
5. Bezwzględna zmiana wyniku w domenie oddechowej CFQ-R w okresie 24 tygodni w stosunku do *baseline*.

Niepowodzenie w wykazaniu istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla danego punktu końcowego powoduje, że dla punktów końcowych leżących niżej w hierarchii nie przeprowadza się testu, a różnice między grupami uznaje się za nieistotne statystycznie.

Badanie było ukierunkowane na wykazanie przewagi TEZ/IVA + IVA nad PLC. Analizę punktów końcowych dotyczących skuteczności przeprowadzono w populacji wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku, i u których potwierdzono występowanie mutacji F/F (mITT). Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (mITT).

Do badania zrandomizowano odpowiednio 251 pacjentów do grupy leczonej TEZ/IVA + IVA i 259 pacjentów do grupy PLC. Niemniej jeden pacjent z grupy PLC nie otrzymał ani jednej dawki PLC i nie był uwzględniony w analizie. Dodatkowo 3 pacjentów z grupy TEZ/IVA + IVA i 2 z grupy PLC, którzy otrzymali leczenie nie mieli potwierdzonej mutacji CFTR lub mieli mutacje nieodpowiadające kryteriom włączenia, dlatego ostatecznie nie zostali uwzględnieni w analizie skuteczności. Finalnie w analizie skuteczności uwzględniono wyniki dla 248 pacjentów z grupy TEZ/IVA + IVA i 256 pacjentów z grupy PLC, oraz 251 i 258 pacjentów odpowiednio z grupy TEZ/IVA + IVA i PLC w analizie bezpieczeństwa. Charakterystyki wyjściowe obu grup były porównywalne. Okres leczenia wynosił 24 tygodnie.

Ryzyko błędu systematycznego (wg Cochrane) oceniono jako niskie we wszystkich analizowanych domenach co oznacza, że badanie EVOLVE **cechuje się wysoką jakością metodyczną**, a uzyskane w nim wyniki można uznać jako wiarygodne (Tabela 3). Szczegółową charakterystykę badania oraz ocenę wiarygodności przedstawiono w Aneksie (Aneks C; Aneks D).

Pacjenci, którzy ukończyli 24-tygodniowy okres leczenia mieli możliwość kontynuowania lub rozpoczęcia terapii TEZ/IVA + IVA w ramach dodatkowego 96-tygodniowego badania – **EXTEND** (Rozdz. 4.1.3).

Badanie **NCT02070744 (VX13-661-103)**, nazywane dalej badaniem **VX-103**, to wieloośrodkowa, podwójnie zaślepią randomizowana próba kliniczna II fazy z niezaślepią fazą przedłużoną, zaprojektowana w celu oceny skuteczności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki/farmakodynamiki terapii złożonej z TEZ i IVA względem PLC w populacji pacjentów z CF homozygotycznych pod względem

mutacji *F508del* (F/F). Zgodnie z kryteriami włączenia, do badania kwalifikowano dorosłych pacjentów w wieku co najmniej 18 lat, z wyjściową wartością ppFEV₁ mieszczącą się w zakresie 40%–90% podczas skriningu.

W wyniku randomizacji pacjentów przydzielono do jednej z 4 grup:

- **ramię 1:** TEZ 50 mg BID + IVA 150 mg BID;
- **ramię 2:** PLC (w schemacie zgodnym ze schematem z ramienia 1);
- **ramię 3:** TEZ 100 mg (2 tabl. po 50 mg) QD + IVA 150 mg BID;
- **ramię 4:** PLC (w schemacie zgodnym ze schematem z ramienia 3).

W analizie uwzględniono wyłącznie wyniki z ramion 3. i 4., w których stosowano interwencję w dawce odpowiadającej kryteriom włączenia lub odpowiadające PLC.

W publikacji (badanie opublikowane wyłącznie w postaci raportu z rejestru *clinicaltrials.gov*) nie podano informacji na temat metody randomizacji i ukrycia kodu alokacji. Wiadomo natomiast, że zaślepieniu podlegali pacjenci, osoby opiekujące się chorym i badacz.

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu było bezpieczeństwo (częstość zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem). Do innych punktów końcowych podlegających ocenie w badaniu należały m.in.: bezwzględna i względna zmiana wartości ppFEV₁ w odniesieniu do wartości wyjściowej, zmiana stężenia chlorków w pocie, masy ciała, BMI względem wartości wyjściowych, jakość życia oceniana na podstawie zmiany wyniku w domenie oddechowej CFQ-R względem wartości wyjściowej oraz parametry farmakokinetyczne. Wyniki były analizowane w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W publikacji nie podano informacji na temat testowanej hipotezy badania.

Do analizowanych ramion, tj. TEZ (100 mg QD) / IVA (150 mg BID) i PLC zrandomizowano odpowiednio 15 i 14 pacjentów. Jeden pacjent przydzielony do grupy PLC nie otrzymał ani jednej dawki PLC i nie został uwzględniony w analizach. Faza podwójnie zaślepiona badania trwała 12 tygodni (etap I). Po tym czasie wszyscy uczestnicy badania, po przejściu co najmniej 4-tygodniowego okresu wymywania, mieli możliwość kontynuowania, bądź rozpoczęcia leczenia (w przypadku grup PLC) TEZ i IVA w 48-tygodniowej niezaślepionej fazie przedłużonej (etap II). W fazie przedłużonej uczestniczyło 27 pacjentów leczonych terapią złożoną z TEZ w dawce 100 mg QD i IVA w dawce 150 mg BID. Dodatkowo pacjenci, którzy ukończyli badanie VX-103 mieli możliwość kontynuowania terapii TEZ/IVA + IVA w ramach badania EXTEND (Rozdz. 4.1.3).

Ryzyko błędu systematycznego (wg Cochrane) oceniono w odniesieniu do oceny głównego punktu końcowego niniejszej analizy, tj. zmiany wyniku ppFEV₁ względem *baseline*. Ryzyko oceniono jako wysokie (Tabela 3). Należy jednak podkreślić, że dostępne źródła danych są bardzo ograniczone (badanie opublikowano wyłącznie w postaci raportu *clinicaltrials.gov*), zatem ocena ta może nie odzwierciedlać rzeczywistej wiarygodności badania. Szczegółową charakterystykę badania oraz ocenę wiarygodności przedstawiono w Aneksie (Aneks C; Aneks D).

Badanie **NCT02730208 (VX15-661-112)**, nazywane dalej badaniem **VX-112**, to wieloośrodkowa, podwójnie zaślepiona randomizowana próba kliniczna II fazy, zaprojektowana w celu oceny bezpieczeństwa oraz skuteczności terapii skojarzonej TEZ/IVA z IVA w porównaniu z PLC na podstawie zmiany wyników badań obrazowych klatki piersiowej w populacji pacjentów z CF homozygotycznych pod względem mutacji *F508del* (F/F). W badaniu uwzględniono pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, z CF potwierdzoną w teście potowym (stężenie chlorku w pocie ≥ 60 mmol/l) i ppFEV₁ $\geq 70\%$. Do badania nie kwalifikowali się chorzy z ostrym zakażeniem górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzeniem płucnym, lub u których wymagana była zmiana terapii podstawowej w okresie 28 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leku.

W badaniu VX-112, w wyniku randomizacji przeprowadzonej w stosunku 1:1, pacjenci zostali przydzieleni do jednego z dwóch ramion, tj. TEZ/IVA + IVA lub PLC. W obu ramionach pacjenci kontynuowali terapię z zastosowaniem standardowego leczenia objawowego (BSC). Schemat leczenia w grupie badanej obejmował przyjęcie jednej dwuskładnikowej tabletki TEZ/IVA rano oraz pojedynczej tabletki IVA wieczorem. W grupie kontrolnej pacjenci otrzymywali identycznie wyglądające PLC w schemacie odpowiadającym schematowi z grupy badanej.

Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem technologii zapewniającej ukrycie kodu alokacji (*Interactive Web Response System, IWRS*). Badanie było prowadzone w reżimie podwójnego zaślepienia przez cały okres zbierania danych. Zaślepieniu podlegali uczestnicy badania, osoby oceniające efekty leczenia i personel. Dodatkowo wyniki oceny tomografii komputerowej (TK) podlegały utajnieniu, dzięki czemu zarówno pacjent/opiekun, jak i personel, na podstawie uzyskiwanych wyników, nie byli w stanie stwierdzić, do której grupy chory został przypisany.

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu była bezwzględna zmiana ogólnego wyniku w skali oceny badań obrazowych klatki piersiowej (Brody/CF-CT) w 72. tygodniu względem wartości wyjściowej. Do pozostałych punktów końcowych ocenianych w badaniu należały m.in. bezpieczeństwo, bezwzględna zmiana ppFEV₁ i innych parametrów spirometrycznych, BMI, BMI z-score względem wartości wyjściowych, zaostrzenia płucne. Wyniki były analizowane w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W badaniu nie testowano żadnej hipotezy wyjściowej.

Badanie VX-112 miało charakter eksploracyjny, w którym nie przeprowadzono kalkulacji wielkości próby. Łącznie w badaniu uczestniczyło 41 pacjentów, 20 zrandomizowano do grupy TEZ/IVA + IVA, 21 do grupy PLC. Okres leczenia wynosił 72 tygodnie, okres obserwacji obejmował dodatkowy *follow up* (28 dni) dla oceny bezpieczeństwa.

Ryzyko błędu systematycznego (wg Cochrane) oceniono w odniesieniu do zmiany wyniku ppFEV₁ względem *baseline*. Ryzyko oceniono jako niejasne (istnieją pewne zastrzeżenia) (Tabela 3). Zastrzeżenia dotyczyły domeny 3, dotyczącej kompletności danych oraz domeny 5, dotyczącej ryzyka błędu przy selekcji raportowanego wyniku. Szczegółową charakterystykę badania oraz ocenę wiarygodności przedstawiono w Aneksie (Aneks C; Aneks D).

Tabela 3.
Podsumowanie oceny wiarygodności badań porównujących TEZ/IVA + IVA vs PLC w populacji pacjentów z CF (F/F) (RoB2)

Akronim badania	Ryzyko oceny badań					Podsumowanie
	Domena 1	Domena 2	Domena 3	Domena 4	Domena 5	
EVOLVE	N	N	N	N	N	N
VX-103	PZ	PZ	W	N	PZ	W
VX-112	N	N	PZ	N	PZ	PZ

W – wysokie; N – niskie; PZ – pewne zastrzeżenia, brak możliwości oceny;

Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji;

Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji;

Domena 3: Kompletność danych;

Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego;

Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku.

Tabela 4.
Charakterystyka badań klinicznych porównujących TEZ/IVA + IVA vs PLC w populacji pacjentów z CF (F/F)

Akronim badania	Metodyka	Populacja	N ^a	Średni wiek [lata]	Średnia ppFEV ₁ [%]	Średni BMI [kg/m ²]	OB
EVOLVE	III faza, RCT, podwójne zaślepienie	≥12 lat ppFEV ₁ 40–90%	510	26	60	21	24 tyg. (+ 96 tyg. badanie przedłużone EXTEND)
VX-103	II faza, RCT, podwójne zaślepienie	≥18 lat ppFEV ₁ 40–90%	29	28	bd	bd	Etap I: 12 tyg. Etap II: 48 tyg. (+96 tyg. badanie przedłużone EXTEND)
VX-112	II faza, RCT, podwójne zaślepienie	≥12 lat ppFEV ₁ ≥70%	41	20	89	21	72 tyg.

a) Liczba pacjentów zrandomizowanych.

4.1.2. Badania kliniczne w populacji F/RF

Badanie **EXPAND** to randomizowana, wieloośrodkowa, podwójnie zaślepiena próba kliniczna III fazy, przeprowadzona w układzie grup skrzyżowanych (*cross-over*), której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii złożonej TEZ/IVA + IVA względem monoterapii IVA oraz PLC w leczeniu pacjentów z CF heterozygotycznych pod względem mutacji *F508del* i mutacji z zachowaną resztkową funkcją (RF) białka CFTR na drugim allele. W badaniu dopuszczono udział pacjentów z mutacją RF białka CFTR, która odpowiadała na IVA w badaniach *in vitro* (Tabela 5).

Tabela 5.
Mutacje RF białka CFTR, odpowiadające na terapię IVA w badaniach *in vitro*

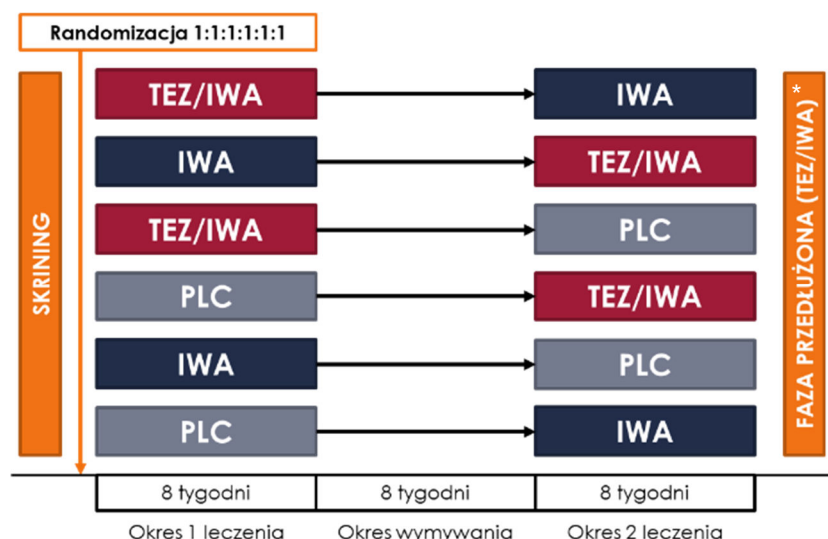
2789+5G→A	R74W	R352Q	R107W
3849+10kbC→T	D110E	A455E	F1074L
3272-26A→G	D110H	D579G	D1152H
711+3A→G	R117C	S945L	D1270N
E56K	E193K	S977F	
P67L	L206W	F1052V	
E831X	R347H	K1060T	

Ostatecznie w badaniu uczestniczyli pacjenci, którzy mieli tylko niektóre z wymienionych mutacji (oznaczone kolorem niebieskim).

Zgodnie z kryteriami włączenia, do badania kwalifikowano pacjentów w wieku co najmniej 12 lat z potwierdzoną diagnozą CF w teście potowym (stężenie chlorku w pocie ≥ 60 mmol/l lub dowody na przewlekłą chorobę zatokowo-płucną⁴) i wartością ppFEV₁ mieszczącą się w zakresie 40%–90%. Do badania nie włączono pacjentów z ostrym zakażeniem górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzeniem płucnym, lub u których wymagana była zmiana terapii podstawowej choroby płucnej w okresie 28 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leku.

W badaniu EXPAND w wyniku randomizacji przeprowadzonej w stosunku 1:1:1:1:1:1 pacjenci zostali przydzieleni do jednej z sześciu sekwencji leczenia (Rysunek 2). Każdy z pacjentów otrzymywał dwie spośród trzech interwencji: leczenie skojarzone TEZ/IWA + IWA (TEZ 100 mg QD i IWA 150 mg BID), monoterapię IWA 150 mg BID lub PLC. Badanie składało się z dwóch 8-tygodniowych okresów leczenia, oddzielonych 8-tygodniowym okresem wmywania. Pierwszy okres interwencji poprzedzony był 4-tygodniowym okresem skringingu. Po przyjęciu ostatniej dawki leku pacjenci byli monitorowani przez dodatkowe 28 dni pod kątem bezpieczeństwa.

Rysunek 2.
Schemat badania EXPAND



*Pacjenci, którzy ukończyli drugi okres leczenia mieli możliwość uczestniczenia w niezaślepienym 96-tygodniowym badaniu przedłużonym EXTEND, w którym wszyscy otrzymywali TEZ/IWA + IWA.

Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem technologii zapewniającej ukrycie kodu alokacji (IWRS) ze stratyfikacją względem wieku (<18 lat vs ≥ 18 lat), wartości ppFEV₁ (<70% vs $\geq 70\%$), rodzaju mutacji CFTR (mutacja klasy V vs klasy II–IV). Badanie było prowadzone w reżimie podwójnego zaślepienia przez cały okres zbierania danych. Zaślepieniu podlegali uczestnicy badania, osoby oceniające efekty leczenia i personel. Wyniki badań spirometrycznych oraz stężenia chlorku

⁴ Choroba zatokowo-płucna przejawiająca się co najmniej 1 z objawów:

- przewlekła kolonizacja/infekcja patogenami charakterystycznymi dla CF, w tym *S. aureus*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* (szczepki śluzowe i niesluzowe)
- przewlekły kaszel i produkcja plwociny
- przetwarte nieprawidłowości w badaniu radiograficznym klatki piersiowej (np. rozstrzenie oskrzeli, niedodma, nacieki, hiperinflacja)
- polipy nosowe, przewlekłe zapalenie zatok, nieprawidłowości w zatokach okołonosowych w badaniu radiograficznym lub tomografii komputerowej

w pocie podlegały utajnieniu, dzięki czemu zarówno opiekunowie, jak i personel, na podstawie uzyskiwanych wyników, nie byli w stanie stwierdzić, do której grupy pacjent został przypisany.

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu była bezwzględna zmiana średniego wyniku ppFEV₁ z 4. i 8. tygodnia względem wartości wyjściowej. Do drugorzędowych punktów końcowych należały m.in. bezwzględna zmiana średniego wyniku z 4. i 8 tygodnia w domenie oddechowej CFQ-R, względna zmiana średniego wyniku ppFEV₁, bezwzględna zmiana stężenia chlorku w pocie w stosunku wartości wyjściowych, bezpieczeństwo i tolerancja leku. Ponadto w badaniu oceniano inne eksploracyjne punkty końcowe, m.in. zmianę BMI względem wartości wyjściowej, czy częstość zaostrzeń płucnych. Zastosowano hierarchiczną procedurę testowania dla głównych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, wg schematu:

1. Bezwzględna zmiana średniego wyniku ppFEV₁ z 4. i 8. tygodnia w stosunku do wartości wyjściowej dla porównania TEZ/IVA + IVA vs PLC;
2. Bezwzględna zmiana średniego wyniku ppFEV₁ z 4. i 8. tygodnia w stosunku do wartości wyjściowej dla porównania IVA vs PLC;
3. Bezwzględna zmiana średniego wyniku w domenie oddechowej CFQ-R z 4. i 8. tygodnia w stosunku do wartości wyjściowej dla porównania TEZ/IVA + IVA vs PLC.
4. Bezwzględna zmiana średniego wyniku w domenie oddechowej CFQ-R z 4. i 8. tygodnia w stosunku do wartości wyjściowej dla porównania IVA vs PLC

Badanie było ukierunkowane na wykazanie przewagi TEZ/IVA + IVA nad PLC. Analizę punktów końcowych dotyczących skuteczności przeprowadzono w populacji wszystkich pacjentów, którzy zostali zrandomizowani do badania, otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku, i u których potwierdzono obecność mutacji genu CFTR odpowiadających kryteriom włączenia (mITT). Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (mITT).

Do badania zrandomizowano 248 pacjentów, przy czym 1 pacjent przydzielony do grupy PLC i 1 przydzielony do grupy IVA nie otrzymali ani jednej dawki interwencji. Dodatkowo 1 pacjent z grupy PLC i 1 z grupy TEZ/IVA + IVA, którzy otrzymali leczenie nie mieli potwierdzonej mutacji CFTR lub mieli mutacje nieodpowiadające kryteriom włączenia, dlatego ostatecznie nie zostali uwzględnieni w analizie skuteczności. Ostatecznie w pierwszym okresie leczenia uwzględniono odpowiednio 83 pacjentów w grupie leczonej TEZ/IVA + IVA, 81 pacjentów w grupie IVA oraz 80 pacjentów w grupie otrzymującej PLC. Charakterystyki wyjściowe poszczególnych grup były porównywalne. Okres leczenia daną interwencją wynosił 8 tygodni. Pacjenci, którzy ukończyli drugi okres leczenia mieli możliwość uczestniczenia w niezaślepionym badaniu przedłużonym EXTEND, w którym wszyscy otrzymywali TEZ/IVA + IVA w dawkach 100 mg QD TEZ i 150 mg BID IVA przez okres 96 tygodni. Szczegóły dotyczące badania EXTEND zostały przedstawione w Rozdz. 4.1.3.

Ryzyko błędu systematycznego (wg Cochrane) oceniono jako niskie we wszystkich analizowanych domenach co oznacza, że badanie EXPAND **cechuje się wysoką jakością metodyczną**, a uzyskane

w nim wyniki można uznać jako wiarygodne (Tabela 6). Szczegółową charakterystykę badania oraz ocenę wiarygodności przedstawiono w Aneksie (Aneks C; Aneks D).

Tabela 6.
Podsumowanie oceny wiarygodności badań porównujących TEZ/IVA + IVA vs PLC w populacji pacjentów z CF (F/RF) (RoB2)

Akronim badania	Ryzyko oceny badań					Podsumowanie
	Domena 1	Domena 2	Domena 3	Domena 4	Domena 5	
EXPAND	N	N	N	N	N	N

W – wysokie; **N** – niskie; **PZ** – pewne zastrzeżenia, brak możliwości oceny;

Domena 1: Ryzyko błędów wynikające z procesu randomizacji;

Domena 2: Ryzyko błędów wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji;

Domena 3: Kompletność danych;

Domena 4: Ryzyko błędów przy pomiarze punktu końcowego;

Domena 5: Ryzyko błędów przy selekcji raportowanego wyniku.

Tabela 7.
Charakterystyka badań klinicznych porównujących TEZ/IVA + IVA vs PLC w populacji pacjentów z CF (F/RF)

Akronim badania	Metodyka	Populacja	N ^a	Średni wiek [lata]	Średnia ppFEV ₁ [%]	Średni BMI [kg/m ²]	OB
EXPAND	III faza, RCT, podwójne zaślepienie	≥12 lat ppFEV ₁ 40–90%	248	35	62	25	8 tyg. (+ 96 tyg. bad. przedłużone EXTEND)

a) Liczba pacjentów zrandomizowanych

4.1.3. Badanie przedłużone EXTEND

Badanie EXTEND stanowiło wieloośrodkową niezaślepioną próbę kliniczną III fazy, której celem była ocena długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa TEZ/IVA + IVA w terapii pacjentów z CF homozygotycznych i heterozygotycznych w odniesieniu do mutacji genu *F508del*, oraz którzy uczestniczyli w jednym z następujących badań klinicznych: EVOLVE, EXPAND, 661-103, 661-107, 661-109, 661-111. Badania 661-107 i 661-109 przeprowadzone zostały w populacji pacjentów niezgodnej z kryteriami rejestracyjnymi dla TEZ/IVA+IVA, nie osiągnięto w nich pierwszorzędowych punktów końcowych, dlatego ostatecznie zostały one wykluczone z analizy skuteczności badania EXTEND.

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w ramach badania było bezpieczeństwo i tolerancja. Do drugorzędowych punktów końcowych należały: bezwzględna i względna zmiana ppFEV₁ w stosunku do wartości wyjściowej, liczba zaostrzeń płucnych, bezwzględna zmiana BMI / BMI z-score (w populacji <20 r.ż.), bezwzględna zmiana wyniku w domenie oddechowej CFQ-R, bezwzględna zmiana masy ciała, masy ciała z-score i wzrostu z-score (w populacji <20 r.ż.), czas do pierwszego zaostrzenia płucnego, parametry farmakokinetyczne.

Bezpieczeństwo analizowano łącznie dla wszystkich chorych uczestniczących w badaniu EXTEND, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę TEZ/IVA. Wyniki analizy skuteczności przedstawiono

natomiast dla populacji pacjentów F/F (osobno dla pacjentów uczestniczących pierwotnie w badaniu EVOLVE i VX-103) i F/RF (z badania EXPAND).

Łącznie w badaniu uczestniczyło 1042 pacjentów (populacja uwzględniona w analizie bezpieczeństwa). W ramach badania EXTEND, spośród uczestników badania EVOLVE, terapię TEZ/IVA + IVA kontynuowało 228 pacjentów, a 231 rozpoczęło jej stosowanie (pacjenci z grupy PLC). Spośród uczestników badania VX-103, terapię TEZ/IVA + IVA kontynuowały 23 osoby. Z kolei, spośród uczestników badania EXPAND, terapię TEZ/IVA + IVA otrzymywało 226 pacjentów.

Średni (SD) czas ekspozycji pacjentów na TEZ/IVA + IVA wynosił 76,0 (31,8) tygodni. Po wykluczeniu pacjentów uczestniczących pierwotnie w badaniach 661-107 i 661-109 (populacja niezgodna ze wskazaniami rejestracyjnymi dla TEZ/IVA), średni (SD) czas ekspozycji wynosił 90,2 (18,2) tygodni.

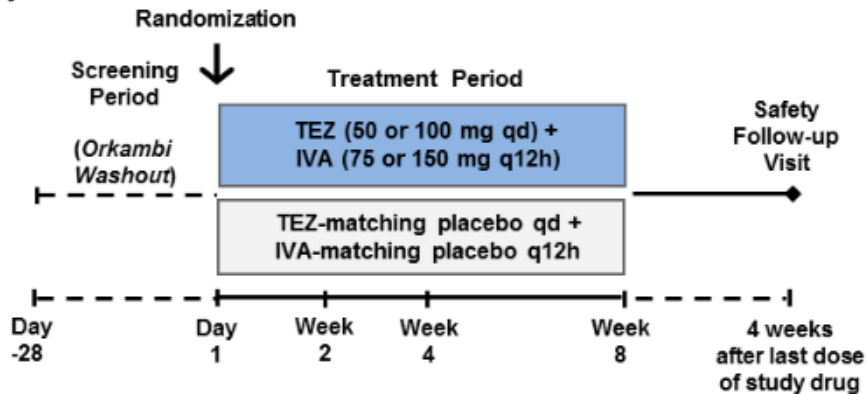
4.2. Populacja pacjentów w wieku 6–11 lat

Badanie **EMBRACE** to randomizowana, wielośrodkowa, podwójnie zaślepią próba kliniczna III fazy, przeprowadzona w układzie grup równoległych, zaprojektowana w celu oceny bezpieczeństwa oraz efektu terapii skojarzonej TEZ/IVA z IVA w leczeniu CF w populacji pacjentów w wieku 6–11 lat homozygotycznych pod względem mutacji F508del (F/F) lub heterozygotycznych – z mutacją F508del na jednym allelu i mutacją z resztkową funkcją białka CFTR na drugim allelu (F/RF). Zgodnie z kryteriami włączenia, do badania kwalifikowano pacjentów z wartością $ppFEV_1 \geq 70\%$ oraz $LCl_{2,5} \geq 7,5$ podczas skringingu. Do badania nie włączano pacjentów z istotną klinicznie marskością wątroby, stwierdzoną kolonizacją organizmami związanymi z szybszym pogorszeniem parametrów płucnych czy przeszczepem narządów lub komórek krwiotwórczych w wywiadzie. Do badania mogli zostać włączeni pacjenci poddawani uprzednio terapii modulatorami CFTR (Orkambi lub Kalydeco) po 28-dniowym okresie *wash-out*.

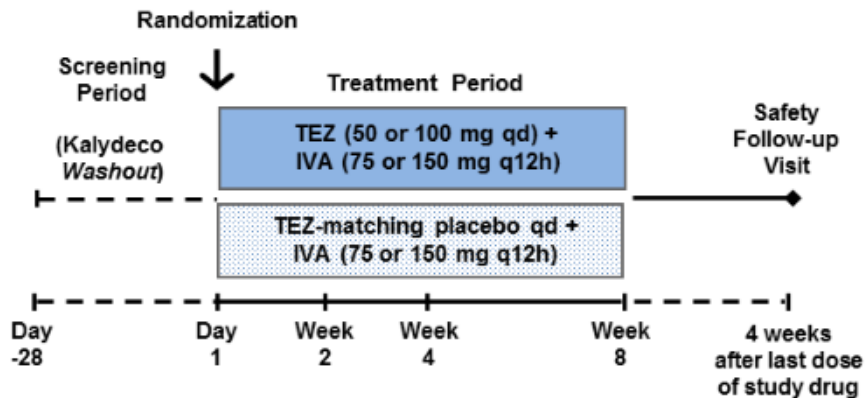
W badaniu EMBRACE pacjenci podlegali stratyfikacji ze względu na genotyp (F/F lub F/RF), a następnie randomizacji, w wyniku której pacjenci zostali przydzieleni, w stosunku 4:1, do grupy interwencyjnej (TEZ/IVA + IVA) lub grupy kontrolnej. Schemat leczenia w grupie badanej obejmował przyjęcie jednej dwuskładnikowej tabletki TEZ/IVA (50 mg / 75 mg pacjenci < 40 kg m.c.; 100 mg / 150 mg pacjenci ≥ 40 kg m.c.) rano oraz pojedynczej tabletki IVA (w dawce odpowiednio 75 lub 150 mg) wieczorem. W grupie kontrolnej pacjenci z genotypem F/F otrzymywali PLC w schemacie odpowiadającym schematowi w grupie badanej, natomiast pacjenci z genotypem F/RF otrzymywali monoterapię IVA (Rysunek 3). W obu ramionach pacjenci kontynuowali terapię z zastosowaniem standardowego leczenia objawowego (BSC).

Rysunek 3.
Schemat badania EMBRACE [35]

F/F Subjects



F/RF Subjects



Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem technologii zapewniającej ukrycie kodu alokacji (*Interactive web or voice response system, IXRS*). Badanie było prowadzone w reżimie podwójnego zaślepienia przez cały okres zbierania danych. Zaślepieniu podlegali uczestnicy badania, personel oraz osoby oceniające efekty leczenia. Badanie nie było nakierowane na porównanie efektu pomiędzy grupami. Schemat badania z uwzględnieniem grup kontrolnych przyjęto w celu minimalizacji ryzyka błędu systematycznego przy ocenie punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa. Wyniki uzyskane dla grup kontrolnych nie zostały więc uwzględnione w niniejszej analizie (dostępne wyniki zaprezentowano w aneksie, Tabela 72, Tabela 73).

Głównym celem badania było wykazanie skuteczności TEZ/IVA + IVA u pacjentów w wieku 6–11 lat z genotypem F/F lub F/RF wyrażonej bezwzględną zmianą $LCI_{2,5}$ (pierwszorzędowy punkt końcowy) po 8 tygodniach terapii. Punkt końcowy uznano za osiągnięty w sytuacji, gdy górny zakres 95-procentowego przedziału ufności był mniejszy niż predefiniowana wartość ustalona na podstawie danych historycznych dla możliwego maksymalnego efektu uzyskanego w grupie PLC (pacjenci w wieku 6–11 z genotypem F/F) wynoszącego -0,1. Analizie poddawano dane dla wszystkich pacjentów przydzielonych do grup, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku (analiza mITT). Drugorzędowymi punktami końcowymi badania była: bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie w 8 tyg. terapii, bezwzględna zmiana oceny jakości życia (CFQ-R) w 8 tyg. terapii oraz bezpieczeństwo. Ocenie

podlegała także zmiana $LCI_{5,0}$, ppFEV₁, BMI, masy ciała, wzrostu oraz odpowiadającym im wskaźnikom Z-score.

Łącznie 67 pacjentów zostało poddanych randomizacji. Do grupy badanej (TEZ/IVA + IVA) przydzielono 54 pacjentów, w tym 42 (78%) z genotypem F/F i 12 (22%) z genotypem F/RF. Do grupy kontrolnej przydzielono 13 pacjentów, w tym 10 z genotypem F/F (PLC) oraz 3 z genotypem F/RF (IVA). Trzech pacjentów (4%) przyjmowało modulatory CFTR przed rozpoczęciem badania w postaci lumakaftoru/iwakaftoru (preparat Orkambi: 1 w grupie PLC, 2 w grupie TEZ/IVA + IVA). Udział w badaniu przerwał 1 pacjent z grupy TEZ/IVA (1,5%) – został przydzielony do grupy i rozpoczął terapię pomimo wartości $LCI_{2,5}$ niespełniającej kryteriów włączenia. Finalnie w analizie skuteczności uwzględniono wyniki dla 53 pacjentów z grupy TEZ/IVA + IVA.

Po zakończeniu 8-tygodniowej terapii w ramach niniejszego badania, pacjenci mieli możliwość kontynuacji leczenia w ramach badania przedłużonego VX17-661-116 (badanie w trakcie).

Ryzyko błędu systematycznego (wg Cochrane) oceniono jako niskie we wszystkich analizowanych domenach co oznacza, że badanie EMBRACE **cechuje się wysoką jakością metodyczną**, a uzyskane w nim wyniki można uznać jako wiarygodne (Tabela 9). Szczegółową charakterystykę badania oraz ocenę wiarygodności przedstawiono w Aneksie (Aneks C; Aneks D).

Badanie EMBRACE było zaprojektowane w taki sposób aby móc uzupełnić istniejącą bazę dowodową dla TEZ/IVA + IVA – w której wykazano skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej terapii w populacji pacjentów w wieku co najmniej 12 lat – o wyniki uzyskane u dzieci w wieku od 6 do 11 lat. Zgodnie z informacją przedstawioną w dokumentach wydanych przez EMA i FDA, w przypadku poszerzenia wskazań dla leku o populację pediatryczną, właściwym postępowaniem może być ekstrapolowanie wyników skuteczności uzyskanych w starszych grupach wiekowych na młodszych pacjentów, w oparciu o podobieństwo procesu chorobowego, pod warunkiem wykazania odpowiedniego bezpieczeństwa terapii [43, 44]. Etiologia genetyczna i molekularna oraz patofizjologia CF jest taka sama niezależnie od grupy wiekowej, zatem skuteczność leczenia TEZ/IVA + IVA w grupie wiekowej 6–11 lat z dużym prawdopodobieństwem będzie porównywalna do obserwowanej w wysokiej wiarygodności randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach kontrolowanych PLC (EVOLVE, EXPAND) oraz badaniu długoterminowym (EXTEND). Z uwagi na bardzo małą liczebność pacjentów w grupie dzieci 6–11 lat, w pracy EMBRACE zastosowano randomizację w stosunku 4:1, przez co liczba pacjentów w grupach kontrolnych była zbyt mała do przeprowadzenia wiarygodnego porównania (badanie nie zostało zaprojektowane do przeprowadzenia porównania). Niemniej takie postępowanie jest etycznie uzasadnione, gdyż maksymalizuje liczbę dzieci, które będą leczone terapią wysokiej skuteczności, przy jednoczesnym zmaksymalizowaniu wiarygodności oceny wyników badania (zachowane zaślepienie).

ENTRUST to wielośrodkowe, dwuczęściowe (część A, część B) badanie otwarte przeprowadzone w populacji pacjentów z CF w wieku 6–11 lat. Głównym celem części A badania była ocena parametrów farmakokinetycznych TEZ/IVA oraz identyfikacja optymalnej dawki leku. Lek w wybranej na podstawie

wyników części A dawce poddany został następnie ocenie w ramach części B. Ze względu na niezgodną interwencję (schemat dawkowania niezgodny z zarejestrowanym – inne zakresy masy ciała dla danej dawki) oraz populację (do części A włączeni zostać mogli także pacjenci z genotypem obejmującym mutacje bramkujące) część A badania nie spełniła kryteriów włączenia do niniejszej analizy.

Celem **części B** badania była ocena bezpieczeństwa terapii TEZ/IVA skojarzonej z IVA u pacjentów w wieku 6–11 lat. Kryteria włączenia do badania spełniały dzieci z potwierdzoną diagnozą CF homozygotyczne pod względem mutacji F508del lub heterozygotycznych – z mutacją F508del na jednym allelu i mutacją z resztkową funkcją białka CFTR na drugim allelu (RF). Do badania nie włączano pacjentów z istotną klinicznie marskością wątroby, stwierdzoną kolonizacją organizmami związanymi z szybszym pogorszeniem parametrów płucnych czy przeszczepem narządów lub komórek krwiotwórczych w wywiadzie. Do badania mogli zostać włączeni pacjenci poddawani uprzednio terapii modulatorami CFTR (Orkambi lub Kalydeco) po 28-dniowym okresie *wash-out*.

Pacjenci przyjmowali jedną dwuskładnikową tabletkę TEZ/IVA (50 mg / 75 mg pacjenci <40 kg m.c.; 100 mg / 150 mg pacjenci ≥40 kg m.c.) rano oraz pojedynczą tabletkę IVA wieczorem. Okres interwencji wynosił 24 tygodnie. Poza bezpieczeństwem i tolerancją leku, które stanowiły pierwszorzędowy punkt końcowy, ocenie podlegały także parametry farmakokinetyczne, zmiana ppFEV₁, masy ciała, wzrostu, BMI, stężenia chlorków w pocie oraz oceny jakości życia w domenie oddechowej (CFQ-R).

W części B wzięło udział 70 pacjentów, w większości (87%) homozygotycznych pod względem mutacji F508del. Badania nie ukończyło 3 pacjentów. U 1 z nich terapię przerwano z powodu AE, 2 pacjentów natomiast wycofało zgodę na udział w badaniu. Nie raportowano informacji na temat wcześniejszego leczenia pacjentów przy pomocy modulatorów CFTR – brak informacji na temat odsetka pacjentów oraz odpowiadającej analizy w warstwach.

Wiarygodność badania została oceniona na 6 na 8 możliwych punktów w skali NICE. Badanie było wielośrodkowe i prospektywne, a zarówno cel jak i kryteria włączenia były jasno sformułowane. Nie odniesiono się jednak do konsekwentności rekrutacji pacjentów, oraz nie zaprezentowano analizy w warstwach. Szczegółową ocenę wiarygodności przedstawiono w Aneksie D.2.

Tabela 8.
Charakterystyka badań klinicznych oceniających TEZ/IVA + IVA w populacji pacjentów w wieku 6–11 lat

Akronim badania	Metodyka	Populacja	N	Średni wiek [lata]	Średnia ppFEV ₁ [%]	Średni BMI [kg/m ²]	OB
EMBRACE	III faza, RCT, podwójne zaślepienie	F/F lub F/RF 6–11 lat ppFEV ₁ ≥70% LCl _{2,5} ≥ 7,5	67	8,6	87,1	16,1	8 tyg.
ENTRUST	III faza, jednoramienne badanie otwarte	F/F lub F/RF 6–11 lat ppFEV ₁ ≥40%	70	8,1	91,1	17,4	24 tyg.

Tabela 9.
Podsumowanie oceny wiarygodności badań randomizowanych oceniających skuteczność TEZ/IVA + IVA w populacji pacjentów 6–11 lat (RoB2)

Akronim badania	Ryzyko oceny badań					Podsumowanie
	Domena 1	Domena 2	Domena 3	Domena 4	Domena 5	
EMBRACE	N	N	N	N	N	N

W – wysokie; **N** – niskie; **PZ** – pewne zastrzeżenia, brak możliwości oceny;

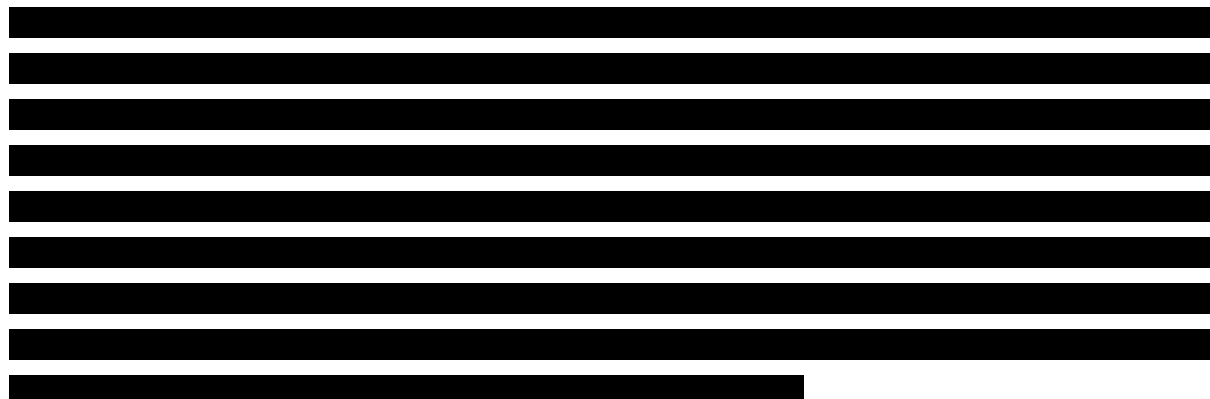
Domena 1: Ryzyko błędów wynikające z procesu randomizacji;

Domena 2: Ryzyko błędów wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji;

Domena 3: Kompletność danych;

Domena 4: Ryzyko błędów przy pomiarze punktu końcowego;

Domena 5: Ryzyko błędów przy selekcji raportowanego wyniku.



4.3. Badania RWD

Celem prospektywnego badania, opisanego w publikacji **Robinson 2020a**, była ocena skuteczności TEZ/IVA + IVA w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów z CF leczonych w Szkocji. W pracy uwzględniono wyniki 50 pacjentów leczonych TEZ/IVA, z których 6 (12%) było uprzednio leczonych LUM/IVA. Okres obserwacji wynosił 3 miesiące. W publikacji nie podano informacji na temat średniego wieku i średniej wyjściowej wartości ppFEV₁ (Tabela 10).

Wiarygodność badania została oceniona na 4 na 8 możliwych punktów w skali NICE. Badanie zostało przeprowadzone w jednym ośrodku, ponadto nie podano definicji punktów końcowych oraz informacji na temat konsekwentnego doboru pacjentów, niejasne były również kryteria włączenia i wykluczenia chorych. Należy jednak podkreślić, że badanie zostało opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego, zatem jego ocena może nie odzwierciedlać rzeczywistej wiarygodności. Szczegółową ocenę wiarygodności przedstawiono w Aneksie D.2.

Tabela 10.
Charakterystyka badania Robinson 2020a [7] (RWD)

Cecha badania	Opis
Populacja	Brak danych na temat typu mutacji
Metodyka	Prospektywne
Interwencja	TEZ/IVA + IVA

Cecha badania		Opis			
Charakterystyka wyjściowa populacji	N	Wcześniejsze leczenie modulatorami CFTR	Średni wiek	Średnia ppFEV ₁	% kobiet
	50	TAK – 12% LUM/IVA	bd	bd	bd
Okres obserwacji	3 miesiące				
Ocena NICE	4/8				

5. Wyniki analizy klinicznej – populacja ≥12 r.ż.

5.1. Wyniki analizy skuteczności klinicznej TEZ/IVA + IVA w populacji pacjentów F/F

5.1.1. Funkcja płuc

W badaniu EVOLVE stosowanie TEZ/IVA + IVA w porównaniu z PLC przyczyniło się do istotnej statystycznie poprawy funkcji płuc ocenianej na podstawie bezwzględnej zmiany ppFEV₁ w okresie 24 tygodni w stosunku do wartości wyjściowej. W grupie leczonej TEZ/IVA + IVA obserwowano poprawę parametru ppFEV₁, podczas gdy w grupie PLC parametr ten uległ pogorszeniu. Poprawa ppFEV₁ obserwowana była począwszy od pierwszego pomiaru (dzień 15.) i utrzymywała się przez cały okres badania (Wykres 1). W odniesieniu do pozostałych parametrów spirometrycznych ocenianych w badaniu również obserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść terapii TEZ/IVA + IVA (Tabela 11).

Wyniki analizy badań uzupełniających II fazy (VX-112 i VX-103) także wskazują na korzystny efekt terapii TEZ/IVA + IVA w odniesieniu do poszczególnych parametrów spirometrycznych. Mimo numerycznie korzystniejszych wyników obserwowanych w grupie z aktywną interwencją w badaniach tych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Należy jednak podkreślić, że były to małe liczebnościowo badania, w których nie przeprowadzono formalnej kalkulacji próby, przez co nie zapewniono wystarczającej siły statystycznej do wykazania różnic. Wyniki te traktować należy wyłącznie uzupełniająco (Tabela 11).

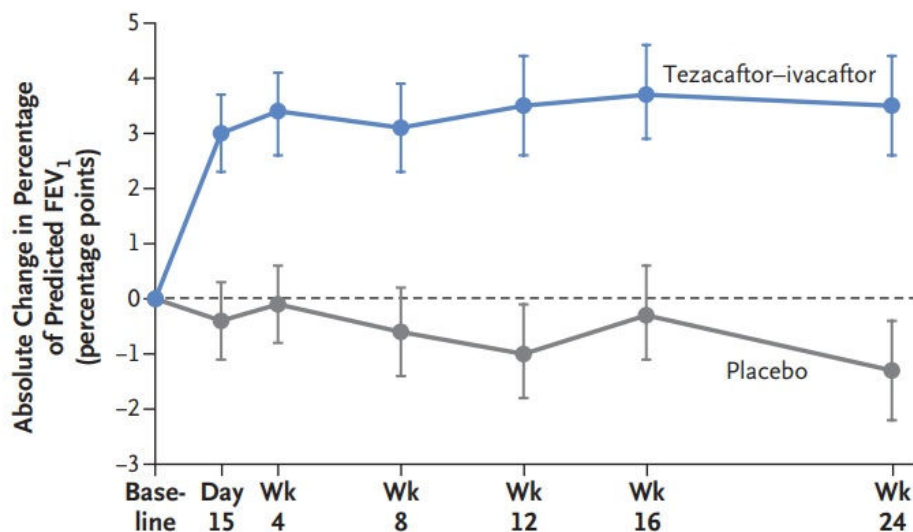
Tabela 11.
Zmiana funkcji płuc dla porównania TEZ/IVA + IVA vs PLC w populacji F/F

Badanie	Faza bad.	Okres obserwacji	TEZ/IVA + IVA		PLC		LSMD / MD [95% CI]	p
			N	LSM [95%CI] (SD)	N	LSM [95%CI] (SD)		
Bezwzględna zmiana ppFEV₁ [%] w stosunku do wartości wyjściowych								
EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	III	24 tyg.	248	3,4 [2,7; 4,0]	256	-0,6 [-1,3; 0,0]	4,0 [3,1; 4,8]	<0,001
VX-112 EMA/694594/2019	II	72 tyg.	20	1,2 (8,4)	21	-3,6 (9,0)	4,80 [-0,53; 10,13] ^a	bd
VX-103 (etap I) Raport NCT02070744	II	12 tyg.	15	3,0 [0,4; 5,5]	13	1,9 [-0,9; 4,6]	1,10 [-2,17; 4,37] ^a	bd
VX-103 (etap II) Raport NCT02070744	II	40 tyg.	27	2,7 [0,4; 4,9]	-	-	-	-

Badanie	Faza bad.	Okres obserwacji	TEZ/IVA + IVA		PLC		LSMD / MD [95% CI]	p
			N	LSM [95%CI] (SD)	N	LSM [95%CI] (SD)		
Względna zmiana ppFEV₁ [%] w stosunku do wartości wyjściowych								
EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	III	24 tyg.	248	6,3 [5,1; 7,4]	256	-0,5 [-1,7; 0,6]	6,8 [5,3; 8,3]	<0,001
VX-103 (etap I) Raport NCT02070744	II	12 tyg.	15	6,0 [0,6; 11,3]	13	4,2 [-1,5; 10,0]	1,80 [-5,06; 8,66] ^a	bd
VX-103 (etap II) Raport NCT02070744	II	40 tyg.	27	6,1 [1,7; 10,5]	-	-	-	-
Bezwzględna zmiana FEV₁ [l] w stosunku do wartości wyjściowych								
EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	III	24 tyg.	248	0,12 (0,19)	256	-0,02 (0,16)	0,14 [0,11; 0,17]^a	bd
VX-112 EMA/694594/2019	II	72 tyg.	20	0,21 (0,35)	21	0,01 (0,31)	0,20 [-0,003; 0,40] ^a	bd
Względna zmiana FEV₁ [%] w stosunku do wartości wyjściowych								
EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	III	24 tyg.	248	6,39 (9,72)	256	-0,25 (8,05)	6,64 [5,08; 8,20]^a	bd
Bezwzględna zmiana ppFEF_{25/75} w stosunku do wartości wyjściowej								
VX-112 EMA/694594/2019	II	72 tyg.	20	0,31 (0,50)	21	-0,06 (0,61)	0,37 [0,03; 0,71]^a	bd
Bezwzględna zmiana FVC [l] w stosunku do wartości wyjściowych								
VX-112 EMA/694594/2019	II	72 tyg.	20	0,19 (0,41)	21	0,07 (0,29)	0,12 [-0,10; 0,34] ^a	bd
Bezwzględna zmiana ppFVC [%] w stosunku do wartości wyjściowych								
VX-112 EMA/694594/2019	II	72 tyg.	20	-0,6 (7,1)	21	-2,4 (5,9)	1,80 [-2,21; 5,81] ^a	bd
Bezwzględna zmiana FEV₁/FVC w stosunku do wartości wyjściowych								
VX-112 EMA/694594/2019	II	72 tyg.	20	0,02 (0,03)	21	-0,02 (0,05)	0,04 [0,01; 0,07]^a	bd
Bezwzględna zmiana ppFEV₁/FVC [%] w stosunku do wartości wyjściowych								
VX-112 EMA/694594/2019	II	72 tyg.	20	1,9 (3,5)	21	-1,5 (5,7)	3,40 [0,52; 6,28]^a	bd

a) Obliczenia własne

Wykres 1.
Bezwzględna zmiana ppFEV₁ [%] w okresie 24 tygodni dla porównania TEZ/IVA + IVA względem PLC w populacji F/F (EVOLVE)



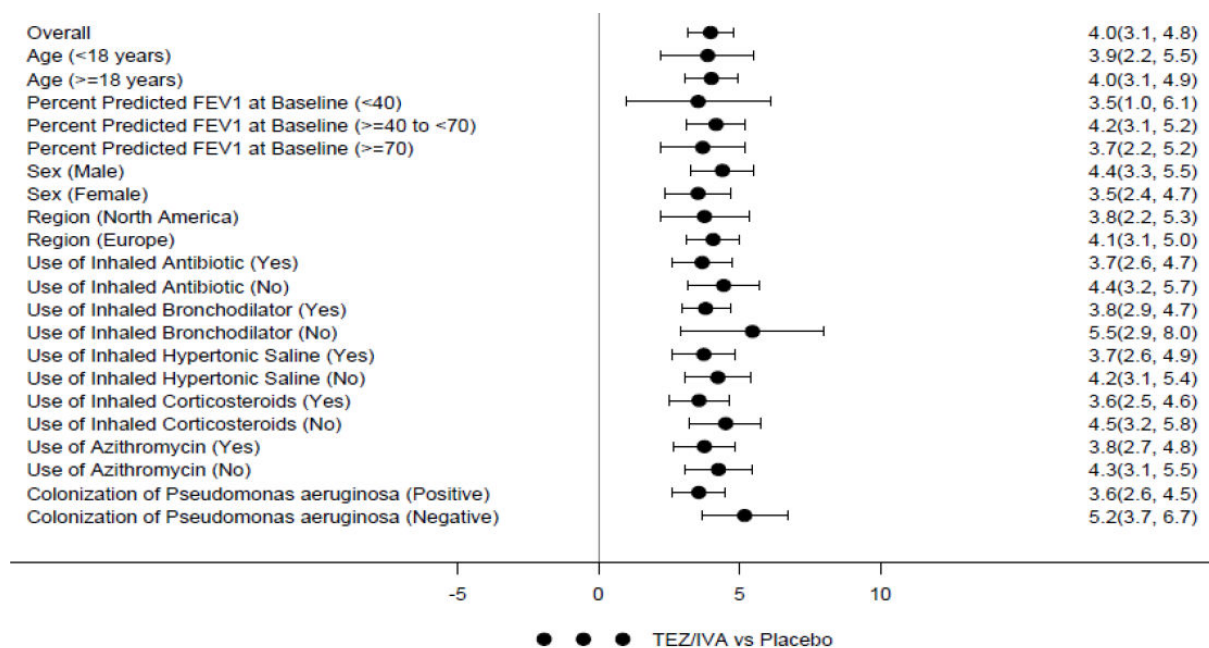
Źródło: Taylor-Cousar 2017

Analiza w podgrupach

W ramach badania EVOLVE dla głównego punktu końcowego (bezwzględna zmiana ppFEV₁ w okresie 24 tygodni w stosunku do wartości wyjściowej) przeprowadzono analizę w podgrupach wyodrębnionych w zależności od wyjściowych parametrów i cech pacjentów, takich jak:

- wiek,
- wyjściowa wartość ppFEV₁,
- płeć,
- region geograficzny,
- stosowanie wziewnych antybiotyków,
- stosowanie wziewnych leków rozszerzających oskrzela,
- stosowanie inhalacji hipertonicznym roztworem NaCl,
- stosowanie kortykosteroidów wziewnych,
- stosowanie azytromycyny,
- zakażenie *Pseudomonas aeruginosa*.

W wyniku przeprowadzonych analiz nie stwierdzono interakcji w żadnej z analizowanych podgrup (wartości p dla interakcji $>0,05$), co oznacza, że przewaga TEZ/IVA + IVA nad PLC dotyczy całej analizowanej populacji niezależnie od obecności testowanych charakterystyk (Wykres 2; Tabela 12).

Wykres 2.**Bezwzględna zmiana ppFEV₁ w okresie 24 tyg. w stosunku do wartości wyjściowej – analiza w podgrupach (badanie EVOLVE)**

Źródło: Raport EMA/CHMP/567306/2018

Tabela 12.**Bezwzględna zmiana ppFEV₁ w okresie 24 tyg. w stosunku do wartości wyjściowej – analiza w podgrupach (badanie EVOLVE)**

Populacja	N	TEZ/IVA + IVA vs PLC	
		LSMD [95% CI]	p dla interakcji
Wiek (lata)	<18	3,9 [2,2; 5,5]	0,915
	≥18	4,0 [3,1; 4,9]	
Wartość ppFEV ₁	<40	3,5 [1,0; 6,1]	0,799
	≥40; <70	4,2 [3,1; 5,2]	
	≥70	3,7 [2,2; 5,2]	
Płeć	Mężczyźni	4,4 [3,3; 5,5]	0,279
	Kobiety	3,5 [2,4; 4,7]	
Pochodzenie	Ameryka północna	3,8 [2,2; 5,3]	0,737
	Europa	4,1 [3,1; 5,0]	
Stosowanie antybiotyków wziewnych	Tak	3,7 [2,6; 4,7]	0,403
	Nie	4,4 [3,2; 5,7]	
Stosowanie wziewnych leków rozszerzających oskrzela	Tak	3,8 [2,9; 4,7]	0,210
	Nie	5,5 [2,9; 8,0]	
Stosowanie inhalacji hipertonicznym roztworem NaCl	Tak	3,7 [2,6; 4,9]	0,564
	Nie	4,2 [3,1; 5,4]	

Populacja	N	TEZ/IVA + IVA vs PLC		
		LSMD [95% CI]	p dla interakcji	
Stosowanie kortykosteroidów wziewnych	Tak	137	3,6 [2,5; 4,6]	0,282
	Nie	108	4,5 [3,2; 5,8]	
Stosowanie azytromycyny	Tak	133	3,8 [2,7; 4,8]	0,530
	Nie	112	4,3 [3,1; 5,5]	
Zakażenie <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Tak	182	3,6 [2,6; 4,5]	0,073
	Nie	63	5,2 [3,7; 6,7]	

Źródło: Taylor-Cousar 2017; Raport FDA

Wyniki analizy długoterminowej

Wyniki badania przedłużonego EXTEND wskazują na utrzymywanie się efektu leczenia TEZ/IVA + IVA w dodatkowym 96-tygodniowym okresie leczenia. Poprawa była widoczna również w grupie, która w badaniu EVOLVE była leczona PLC. U chorych, którzy przeszli na terapię TEZ/IVA + IVA, już w 15. dniu badania EXTEND, nastąpiła znacząca poprawa ppFEV₁, która utrzymywała się przez 96 tyg. obserwacji (Wykres 3). Podobnie w odniesieniu do względnej zmiany ppFEV₁ obserwowano utrzymywanie się korzystnego efektu terapii TEZ/IVA + IVA w czasie (Tabela 13).

Tabela 13.
Zmiany funkcji płuc w badaniu przedłużonym EXTEND w populacji F/F

Punkt końcowy	Badanie pierwotne	Okres obserwacji badania EXTEND	PLC → TEZ/IVA + IVA ^a			TEZ/IVA + IVA → TEZ/IVA + IVA ^b		
			N	LSM [95% CI]	p	N	LSM [95% CI]	p
Bezwzględna zmiana ppFEV ₁ [%] w stosunku do <i>baseline</i>	EVOLVE	96 tyg. Flume 2021	231 ^c	2,1 [0,8; 3,3]	bd	228 ^c	2,0 [0,7; 3,2]	bd
	VX-103	96 tyg. Raport NCT02565914	-	-	-	23	2,7 (10,0) ^d	bd
Względna zmiana ppFEV ₁ [%] w stosunku do <i>baseline</i>	EVOLVE	96 tyg. Flume 2021	231 ^c	4,3 [2,1; 6,5]	bd	228 ^c	4,2 [2,0; 6,4]	bd
	VX-103	96 tyg. Raport NCT02565914	-	-	-	23	6,4 (21,1) ^d	bd

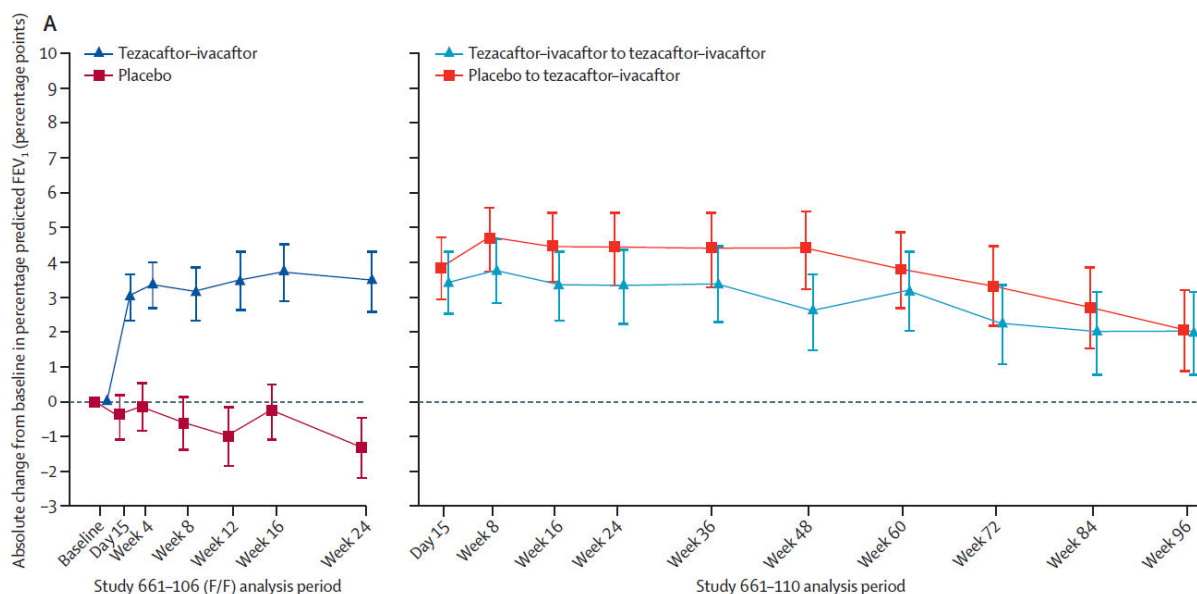
a) W stosunku do wartości *baseline* badania EXTEND;

b) W stosunku do wartości *baseline* badania pierwotnego;

c) Dane dostępne dla 187 pts z ramienia PLC i 194 pts z ramienia TEZ/IVA+IVA (Flume 2021);

d) Średnia (SD).

Wykres 3.
Zmiana funkcji płuc w badaniu przedłużonym EXTEND w populacji F/F



Źródło: Flume 2021

W celu oceny wpływu terapii TEZ/IVA + IVA na tempo pogorszenia funkcji płuc w długoterminowym okresie obserwacji, przeprowadzono analizę *post-hoc* porównującą tempo spadku ppFEV₁ w grupie pacjentów z genotypem F/F leczonych TEZ/IVA + IVA w ramach badania EXTEND (populacja z pierwotnego badania EVOLVE) z dopasowaną (*propensity score-matched*) grupą pacjentów z rejestru CF Foundation Patient Registry (populacja z lat 2012–2014) nieleczonych modulatorami CFTR. Łącznie w analizie uwzględniono wyniki 407 pacjentów leczonych TEZ/IVA + IVA oraz 1383 pacjentów w grupie kontrolnej.

Średni roczny wskaźnik pogorszenia funkcji płuc był o 61,5% niższy w grupie leczonej TEZ/IVA + IVA w porównaniu z grupą pacjentów nieleczonych modulatorami CFTR, różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie (Tabela 14; Wykres 4).

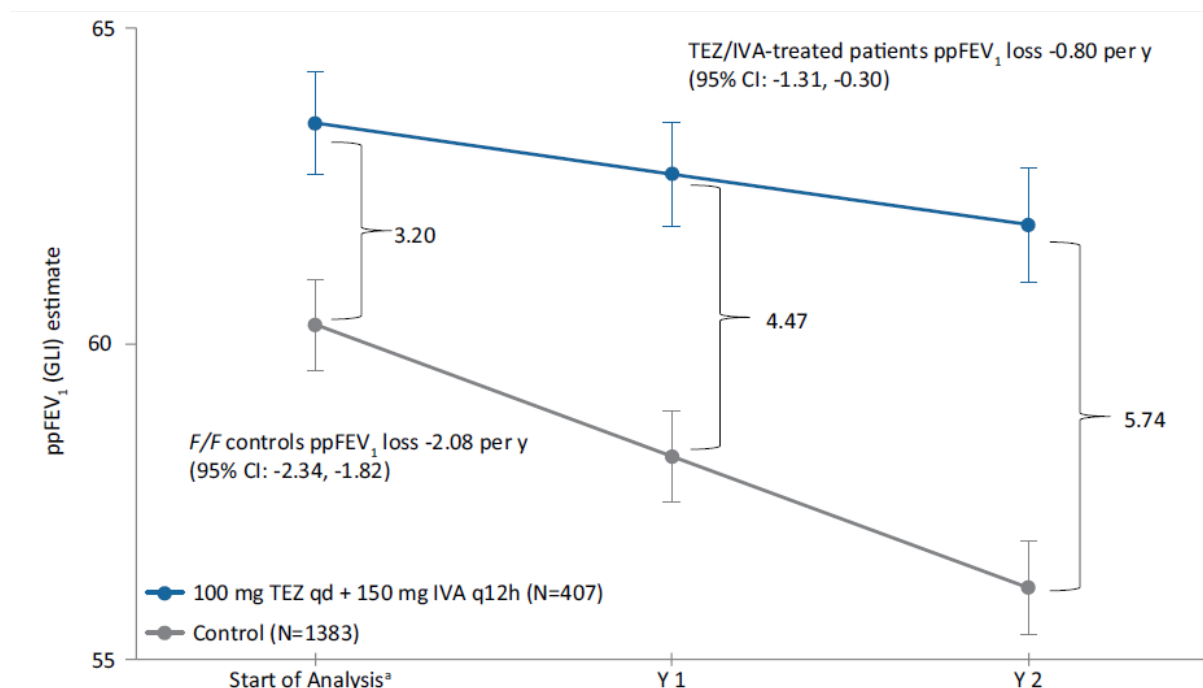
Tabela 14.
Estymowana zmiana funkcji płuc w czasie (ppFEV₁) u pacjentów z genotypem F/F leczonych TEZ/IVA + IVA w badaniu EXTEND w porównaniu z dopasowaną grupą pacjentów nieleczoną modulatorami CFTR

Punkt końcowy	Pacjenci leczeni TEZ/IVA + IVA		Pacjenci nieleczeni modulatorami CFTR		MD [95% CI]	p
	N	Wskaźnik [95% CI]	N	Wskaźnik [95% CI]		
Estymowane roczne pogorszenie ppFEV₁ [%]	407	-0,80 [-1,31; -0,30]	1383	-2,08 [-2,34; -1,82]	-1,27 [-0,71; -1,84]	<0,001

Źródło: Flume 2021

Wykres 4.

Estymowana zmiana funkcji płuc w czasie (ppFEV₁) u pacjentów z genotypem F/F leczonych TEZ/IVA + IVA w badaniu EXTEND w porównaniu z dopasowaną grupą pacjentów nieleczoną modulatorami CFTR



Źródło: Flume 2021

GLI – globalna inicjatywa na rzecz płuc, ang. *Global Lung Initiative*

5.1.2. Zaostrzenia objawów płucnych

Wyniki badania EVOLVE wskazują, że terapia TEZ/IVA + IVA w porównaniu z PLC przyczynia się do istotnej statystycznie redukcji częstości zaostrzeń płucnych o około 35%. Zaostrzenia wymagające hospitalizacji i / lub antybiotykoterapii i.v. również występowały istotnie rzadziej w grupie leczonej TEZ/IVA + IVA w porównaniu z grupą PLC, a efekt ten był wyrażony jeszcze głębiej (estymowana redukcja częstości zdarzeń w okresie roku wyniosła blisko 50%). Podobne rezultaty uzyskano także w 72-tygodniowym badaniu uzupełniającym II fazy (VX-112) (Tabela 15).

Tabela 15.

Częstość zaostrzeń płucnych dla porównania TEZ/IVA + IVA względem PLC w populacji F/F

Badanie	Faza badania	Okres obserwacji	TEZ/IVA + IVA		PLC		Iloraz wskaźników [95% CI]	Wartość p
			N	Wynik	N	Wynik		
Liczba obserwowanych zaostrzeń płucnych ogółem (estymowana częstość zdarzeń/rok)								
EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	III	24 tyg.	248	78 ^a (0,64)	256	122 ^b (0,99)	0,65 [0,48; 0,88]	0,005
VX-112 EMA/694594/2019	II	72 tyg.	20	bd (0,59 ^c)	21	bd (0,75 ^c)	0,79	Bd
Liczba obserwowanych zaostrzeń wymagających hospitalizacji i/lub antybiotykoterapii i.v. (estymowana częstość zdarzeń/rok)								
EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	III	24 tyg.	248	bd (0,29)	256	bd (0,54)	0,53 [0,34; 0,82]	0,004 ^d

Badanie	Faza badania	Okres obserwacji	TEZ/IVA + IVA		PLC		Iloraz wskaźników [95% CI]	Wartość p
			N	Wynik	N	Wynik		
VX-112 EMA/694594/2019	II	72 tyg.	20	bd (0,17 ^c)	21	bd (0,52 ^c)	0,33	Bd
Liczba obserwowanych zaostrzeń wymagających zastosowania antybiotykoterapii i.v. (estymowana częstość zdarzeń / rok)								
EVOLVE EMA/CHMP/567306/2018	III	24 tyg.	248	bd ^e (0,32)	256	bd ^f (0,59)	0,53 [0,34; 0,82]	0,0042

a) 62 pacjentów miało co najmniej jedno zaostrzenie płucne (25%)

b) 88 pacjentów miało co najmniej jedno zaostrzenie płucne (34%)

c) Obserwowana częstość/rok

d) Wartość nominalna; punkt końcowy oceniany był po wcześniejszym przerwaniu hierarchii testowania (dane od Zamawiającego).

e) Odsetek pacjentów wolnych od zaostrzeń płucnych wymagających zastosowania antybiotykoterapii i.v. wynosił 0,87 [0,82; 0,91] (Raport EMA)

f) Odsetek pacjentów wolnych od zaostrzeń płucnych wymagających zastosowania antybiotykoterapii i.v. wynosił 0,79 [0,73; 0,83] (Raport EMA)

Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia objawów płucnych był istotnie statystycznie dłuższy w grupie leczonej TEZ/IVA + IVA w porównaniu z grupą otrzymującą PLC (Tabela 16; Wykres 5).

Tabela 16.

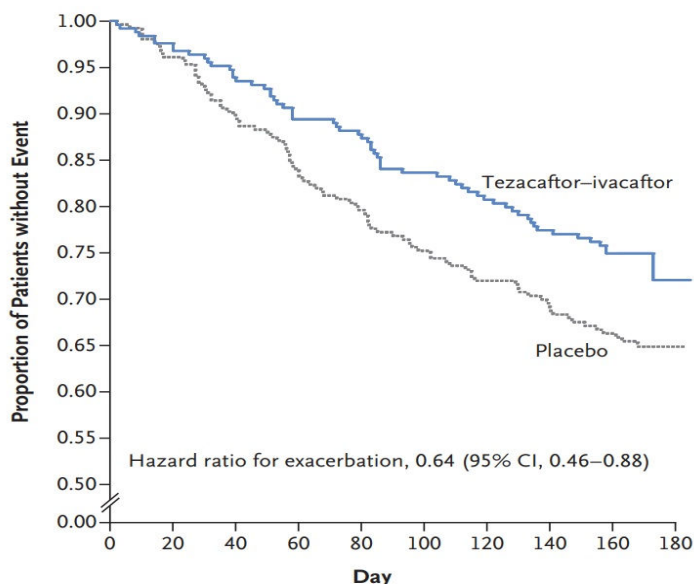
Czas do wystąpienia zaostrzenia płucnego dla porównania TEZ/IVA + IVA względem PLC w populacji F/F

Badanie	Faza badania	Okres obserwacji	TEZ/IVA + IVA		PLC		HR [95% CI]	P
			N	Wynik	N	Wynik		
Czas do pierwszego zaostrzenia płucnego (tyg.)								
EVOLVE Taylor-Cousar 2017a; EMA/CHMP/567306/2018	III	24 tyg.	248	75 percentyl: 22,6 tyg.	256	75 percentyl: 14,6 tyg.	0,64 [0,46; 0,88]	0,0069
Czas do pierwszego zaostrzenia płucnego wymagającego zastosowania antybiotykoterapii i.v.								
EVOLVE EMA/CHMP/567306/2018	III	24 tyg.	248	Bd	256	bd	0,55 [0,36; 0,86]	0,008 ^a

a) Wartość nominalna; punkt końcowy oceniany był po wcześniejszym przerwaniu hierarchii testowania.

Wykres 5.

Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia płucnego dla porównania TEZ/IVA + IVA względem PLC w populacji F/F



Źródło: Taylor-Cousar 2017a

Wyniki analizy długoterminowej

Wyniki badania przedłużonego EXTEND wskazują na utrzymywanie się efektu leczenia TEZ/IVA + IVA w czasie w odniesieniu do częstości występowania zaostrzeń płucnych. Pacjenci leczeni TEZ/IVA + IVA przez okres 120 tyg. (24 tyg. w ramach badania EVOLVE i 96 tyg. w ramach EXTEND) doświadczali zaostrzeń płucnych z częstością 0,76 w przeliczeniu na rok. Dla porównania, w grupie PLC badania EVOLVE, częstość ta wynosiła 0,99. W grupie, która w badaniu EXTEND była leczona TEZ/IVA + IVA przez 96 tyg., zaostrzenia płucne występowały z częstością 0,68/rok, a uzyskany wynik był niższy w porównaniu z grupą PLC badania EVOLVE (0,99) i porównywalny z grupą leczoną TEZ/IVA + IVA w badaniu pierwotnym (0,64) (Tabela 17; Wykres 6).

Tabela 17.
Częstość zaostrzeń płucnych w badaniu przedłużonym EXTEND w populacji F/F

Punkt końcowy		PLC → TEZ/IVA + IVA			TEZ/IVA + IVA → TEZ/IVA + IVA		
		n _p /N (%)	n _z	Estymowana częstość zdarzeń / rok [95% CI] ^a	n _p /N (%)	n _z	Estymowana częstość zdarzeń / rok [95% CI] ^b
Zaostrzenia płucne	96 tyg. Flume 2019; Flume 2021	116/231 (50,2)	306	0,68 [0,55; 0,83]	141/248 (56,9)	423	0,76 [0,63; 0,92]
Zaostrzenia płucne wymagające hospitalizacji	96 tyg. Flume 2019; Flume 2021	55/231 (23,8)	99	0,23 [0,16; 0,32]	64/248 (25,8)	137	0,24 [0,18; 0,32]
Zaostrzenia płucne wymagające antybiotykoterapii i.v.	96 tyg. Flume 2019; Flume 2021	78/231 (33,8)	171	0,34 [0,25; 0,44]	90/248 (36,3)	223	0,36 [0,28; 0,47]
Zaostrzenia płucne wymagające hospitalizacji lub antybiotykoterapii i.v.	24 tyg. ^c EMA/CHMP/5673 06/2018	67/231 (29,0)	121	0,33 [0,25; 0,45]	75/228 (30,2)	179	0,35 [0,27; 0,46]

n_p – liczba pacjentów ze zdarzeniem; n_z – obserwowana liczba zdarzeń

a) Obejmuje całkowity czas, w którym pacjent był leczony TEZ/IVA + IVA (w ramach badania EXTEND).

b) Obejmuje całkowity czas, w którym pacjent był leczony TEZ/IVA + IVA (w ramach badania EVOLVE i EXTEND)

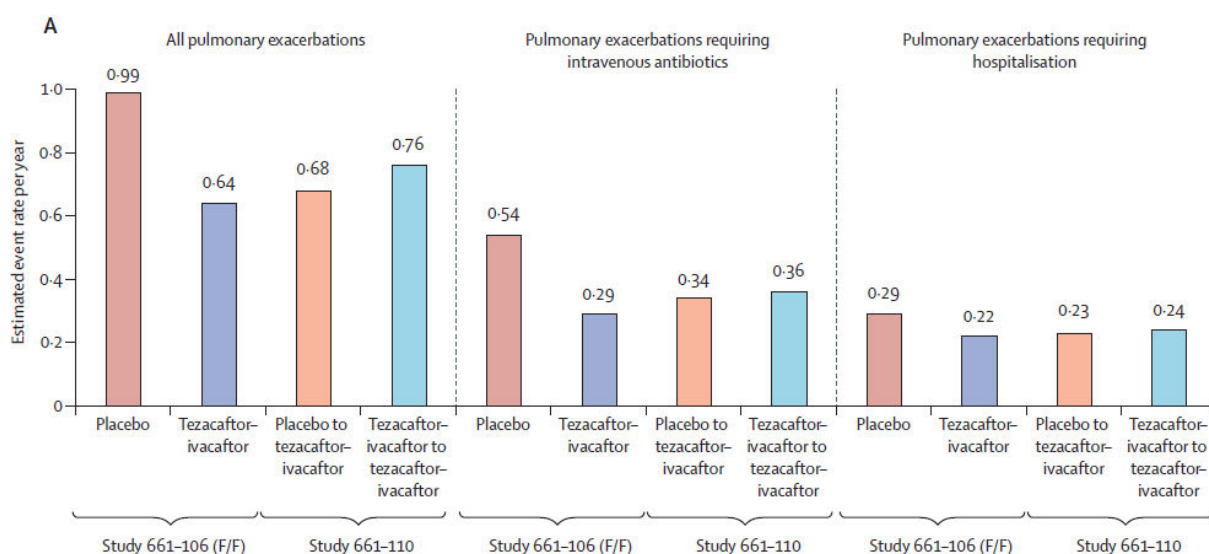
c) Dane dla drugiej analizy pośredniej badania EXTEND (Raport EMA/CHMP/567306/2018), danych dla 96 tyg. nie odnaleziono.

Tabela 18.
Czas do pierwszego zaostrzenia płucnego w badaniu przedłużonym EXTEND w populacji F/F

Punkt końcowy		PLC → TEZ/IVA + IVA		TEZ/IVA + IVA → TEZ/IVA + IVA	
		N	Estymowane prawdopodobieństwo ^a	N	Estymowane prawdopodobieństwo ^a
Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia płucnego	96 tyg. Flume 2021	231	0,47 [0,40; 0,54]	248	0,44 [0,37; 0,50]

a) Estymowane prawdopodobieństwo wolne od zdarzeń na podstawie krzywej Kaplana-Meiera.

Wykres 6.
Częstość zaostrzeń płucnych w badaniu przedłużonym EXTEND w populacji F/F



Źródło: Flume 2021

5.1.3. Hospitalizacje

W badaniu EVOLVE częstość planowanych hospitalizacji w grupie leczonej TEZ/IVA + IVA była dwukrotnie mniejsza w porównaniu z grupą otrzymującą PLC. Podobne rezultaty obserwowano w odniesieniu do częstości hospitalizacji nieplanowanych (Tabela 19).

Tabela 19.
Częstość hospitalizacji dla porównania TEZ/IVA + IVA względem PLC w populacji F/F

Badanie	Faza badania	Okres obserwacji	TEZ/IVA + IVA		PLC		Iloraz wskaźników [95% CI]	Wartość p
			N	Wynik	N	Wynik		
Liczba planowanych hospitalizacji (częstość zdarzeń/rok)								
EVOLVE EMA/CHMP/567306/2018	III	24 tyg.	248	7 (0,06)	256	17 (0,13)	0,46	Bd
Liczba hospitalizacji nieplanowanych (częstość zdarzeń/rok)								
EVOLVE EMA/CHMP/567306/2018	III	24 tyg.	248	10 (0,08)	256	19 (0,15)	0,53	Bd
VX-112 EMA/694594/2019	II	72 tyg.	20	bd (0,17)	21	bd (0,23)	0,74	Bd

5.1.4. Jakość życia

5.1.4.1. CFQ-R

Wyniki badania EVOLVE wskazują, że stosowanie TEZ/IVA + IVA w porównaniu z PLC przyczynia się do istotnej statystycznie poprawy jakości życia ocenianej na podstawie wyniku w domenie oddechowej CFQ-R (Tabela 20). Co warto zauważyć, obserwowana różnica pomiędzy grupami była istotna

klinicznie (MCID ≥ 4 pkt). Prawdopodobieństwo osiągnięcia tak głębokiej poprawy wzrosło o 44% wśród pacjentów stosujących przedmiotową interwencję w porównaniu do przyjmujących PLC w okresie 24 tyg. leczenia (Tabela 21).

Analiza *post hoc* wyników uzyskanych w pozostałych domenach CFQ-R w badaniu EVOLVE, wskazuje, że terapia TEZ/IVA + IVA w porównaniu z PLC przyczynia się dodatkowo do istotnej statystycznie poprawy jakości życia w domenach: funkcjonowanie fizyczne, obciążenie leczeniem, postrzeganie zdrowia, witalność i funkcjonowanie społeczne (Tabela 22).

W badaniach uzupełniających II fazy (VX-112 i VX-103 – etap I) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami, niemniej wyniki osiągnięte przez pacjentów poddanych aktywnej terapii były numerycznie lepsze. W badaniu VX-103 w etapie II obserwowano pogorszenie wyniku w stosunku do uzyskanego w grupie TEZ/IVA + IVA w etapie I, co jednak może wynikać z faktu, że część pacjentów z etapu II przyjmowała już TEZ/IVA + IVA w różnych dawkach w I etapie badania, a leczenie w II etapie nastąpiło po wcześniejszej co najmniej 4-tygodniowej przerwie w przyjmowaniu aktywnego leczenia.

Tabela 20.
Zmiana jakości życia na podstawie wyniku w domenie oddechowej CFQ-R dla porównania TEZ/IVA + IVA względem PLC w populacji F/F

Badanie	Faza bad.	Okres obserwacji	TEZ/IVA + IVA		PLC		LSMD / MD [95% CI]	p
			N	LSM [95%CI] (SD)	N	LSM [95%CI] (SD)		
EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	III	24 tyg.	248	5,0 [3,5; 6,5]	256	-0,1 [-1,6; 1,4]	5,1 [3,2; 7,0]	<0,0001 ^a
VX-112 EMA/694594/2019	II	72 tyg.	20	-1,7 (15,6)	21	-4,6 (15,8)	2,90 [-6,71; 12,51] ^b	bd
VX-103 (etap I) Raport NCT02070744	II	12 tyg.	15	1,0 [-5,1; 7,0]	13	0,4 [-6,2; 7,1]	0,60 [-7,25; 8,45] ^b	bd
VX-103 (etap II) Raport NCT02070744	II	40 tyg.	27	-0,6 [-5,8; 4,5]	-	-	-	-

Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.

a) Wartość nominalna; CFQ-R było oceniane po wcześniejszym przerwaniu hierarchii testowania.

b) Obliczenia własne

Tabela 21.
Odszetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą jakości życia mierzoną zwiększeniem wyniku CFQ-R w domenie oddechowej o co najmniej 4 punkty dla porównania TEZ/IVA + IVA względem PLC w populacji F/F

Badanie	Okres obserwacji	TEZ/IVA + IVA [n/N (%)]	PLC [n/N (%)]	RR [95% CI]	NNT [95%CI]	p
EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24 tyg.	127/248 (51,1)	91/256 (35,7)	1,44 [1,17; 1,77]^{a,b}	7 [5; 15]^{a,b}	<0,0001 ^c

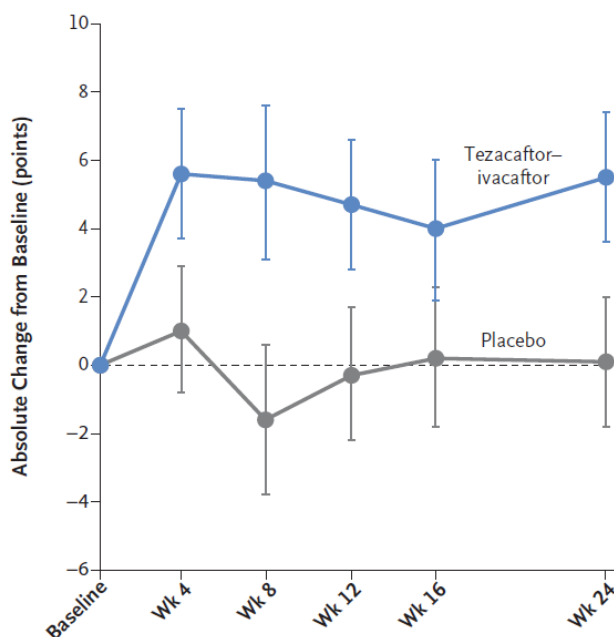
a) Obliczenia własne

b) Wartość podana przez autorów badania **OR = 2,17 [1,47; 3,21]**

c) Dane od Zamawiającego

Wykres 7.

Bezwzględna zmiana wyniku w domenie oddechowej CFQ-R w czasie dla porównania TEZ/IVA + IVA względem PLC w populacji F/F (EVOLVE)



Źródło: Taylor-Cousar 2017a

Tabela 22.

Bezwzględna zmiana wyniku w poszczególnych domenach CFQ-R dla porównania TEZ/IVA + IVA względem PLC w populacji F/F (analiza *post-hoc*)

Domena	Badanie	TEZ/IVA + IVA		PLC		LSMD / MD [95% CI]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
Postrzeganie zdrowia	EVOLVE Sommerburg 2019	bd	bd	bd	bd	3,2 [1,2; 5,2]
	VX-112 EMA/694594/2019	20	1,5 (18,7)	21	-3,0 (19,0)	4,50 [-7,04; 16,04] ^a
Witalność	EVOLVE Sommerburg 2019	bd	bd	bd	bd	2,3 [0,1; 4,5]
	VX-112 EMA/694594/2019	20	-0,6 (17,7)	21	-0,6 (16,2)	0,00 [-10,40; 10,40] ^a
Funkcjonowanie fizyczne	EVOLVE Sommerburg 2019	bd	bd	bd	bd	3,8 [1,9; 5,8]
	VX-112 EMA/694594/2019	20	-1,3 (14,4)	21	-4,0 (8,7)	2,70 [-4,63; 10,03] ^a
Ograniczenie ról ^b	EVOLVE Sommerburg 2019	bd	bd	bd	bd	1,5 [-0,3; 3,4]
	VX-112 EMA/694594/2019	20	-6,7 (11,0)	21	-1,7 (13,8)	-5,00 [-12,62; 2,62] ^a
Funkcjonowanie społeczne	EVOLVE Sommerburg 2019	bd	bd	bd	bd	1,5 [0,0; 3,0]
	VX-112 EMA/694594/2019	20	-1,2 (10,6)	21	-0,2 (10,3)	-1,00 [-7,40; 5,40] ^a
Masa ciała	EVOLVE Sommerburg 2019	bd	bd	bd	bd	0,5 [-2,9; 3,9]

Domena	Badanie	TEZ/IVA + IVA		PLC		LSMD / MD [95% CI]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
	VX-112 EMA/694594/2019	20	-2,2 (8,6)	21	4,4 (17,2)	-6,60 [-14,87; 1,67] ^a
Obciążenie leczeniem	EVOLVE Sommerburg 2019	bd	bd	bd	bd	3,4 [1,6; 5,1]
	VX-112 EMA/694594/2019	20	-0,6 (17,5)	21	0,8 (20,4)	-1,40 [-13,02; 10,22] ^a
Stan emocjonalny	EVOLVE Sommerburg 2019	bd	bd	bd	bd	0,6 [-1,0; 2,2]
	VX-112 EMA/694594/2019	20	-2,9 (15,1)	21	-3,5 (13,6)	0,60 [-8,21; 9,41] ^a
Wygląd ciała	EVOLVE Sommerburg 2019	bd	bd	bd	bd	-0,5 [-2,3; 1,3]
	VX-112 EMA/694594/2019	20	4,4 (17,1)	21	-3,3 (8,9)	7,70 [-0,71; 16,11] ^a
Problemy z jedzeniem	EVOLVE Sommerburg 2019	bd	bd	bd	bd	1,1 [-0,6; 2,7]
	VX-112 EMA/694594/2019	20	-7,2 (16,6)	21	3,9 (7,5)	-11,10 [-19,05; -3,15] ^a
Objawy ze strony układu pokarmowego	EVOLVE Sommerburg 2019	bd	bd	bd	bd	-0,1 [-1,9; 1,7]
	VX-112 EMA/694594/2019	20	-2,2 (19,6)	21	0,0 (20,4)	-2,20 [-14,44; 10,04] ^a

Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia

a) Obliczenia własne

b) W pracy/szkole

Wyniki analizy długoterminowej

W badaniu przedłużonym EXTEND zarówno w grupie leczonej TEZ/IVA + IVA przez okres 120 tygodni, jak i 96 tygodni obserwowano poprawę jakości życia ocenianej na podstawie wyniku w domenie oddechowej CFQ-R, która utrzymywała się w czasie (Wykres 8). Wyniki analizy pośredniej wskazują, że blisko połowa chorych (48,6%) leczonych TEZ/IVA + IVA przez 48 tygodni doświadczyła istotnej klinicznie poprawy jakości życia (Tabela 23).

Tabela 23.
Jakość życia oceniana na podstawie CFQ-R (domena oddechowa) w badaniu przedłużonym EXTEND w populacji F/F

Punkt końcowy	Badanie pierwotne	Okres obserwacji badania EXTEND	PLC → TEZ/IVA + IVA		TEZ/IVA + IVA → TEZ/IVA + IVA	
			N	Wynik ^a	N	Wynik ^b
Zmiana wyniku CFQ-R w domenie oddechowej względem <i>baseline</i>	EVOLVE	96 tyg. Raport NCT02565914 Flume 2021	231 ^c	LSM = 1,7 [-0,6; 4,0]	228 ^d	LSM = 3,0 [0,7; 5,3]
	VX-103	96 tyg. Raport NCT02565914	-	-	23	8,6 (12,1) ^e
Odsetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą jakości życia CFQ-R w domenie oddechowej	EVOLVE	24 tyg. ^f EMA/CHMP/567306/2018	231	bd	228	48,6

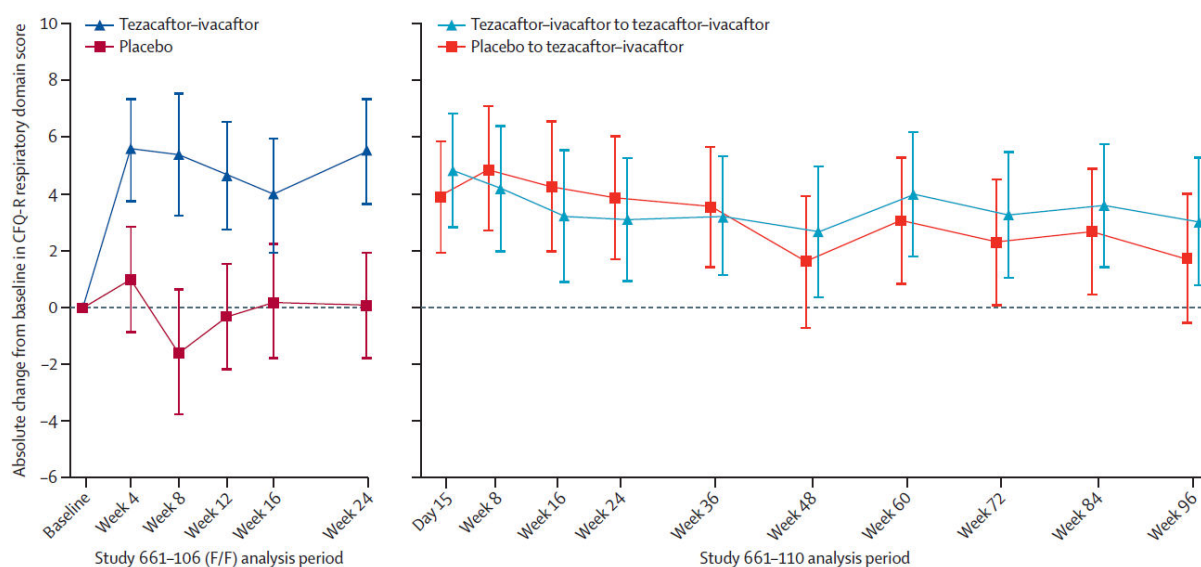
Punkt końcowy	Badanie pierwotne	Okres obserwacji badania EXTEND	PLC → TEZ/IVA + IVA		TEZ/IVA + IVA → TEZ/IVA + IVA	
			N	Wynik ^a	N	Wynik ^b

(poprawa wyniku o co najmniej 4 punkty) [%]

- a) W stosunku do wartości *baseline* badania EXTEND
 b) W stosunku do wartości *baseline* badania pierwotnego
 c) Dane dla 196 pacjentów (Flume 2021).
 d) Dane dla 208 pacjentów (Flume 2021).
 e) Średnia (SD)
 f) W raporcie EMA/CHMP/567306/2018 uwzględniono dane 70% pacjentów włączonych do badania, danych dla 96 tyg. nie odnaleziono.

Wykres 8.

Zmiana wyniku w domenie oddechowej CFQ-R w badaniu przedłużonym EXTEND w populacji F/F



Źródło: Flume 2021

5.1.4.2. SF-36

W badaniu II fazy VX-112 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy TEZ/IVA + IVA i PLC w odniesieniu do poszczególnych domen kwestionariusza SF-36 (Tabela 24). Należy jednak podkreślić, że badanie VX-112 miało jedynie charakter eksploracyjny i nie było zaprojektowane do wykazania różnic pomiędzy grupami.

Tabela 24.

Bezwzględna zmiana wyniku w poszczególnych domenach SF-36 w badaniu VX-112 dla porównania TEZ/IVA + IVA względem PLC w populacji F/F

Domena	TEZ/IVA + IVA		PLC		MD [95% CI] ^a
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
Funkcjonowanie fizyczne	20	0,2 (3,0)	21	0,0 (2,1)	0,20 [-1,39; 1,79]
Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego	20	-0,9 (6,8)	21	0,2 (5,5)	-1,10 [-4,90; 2,70]
Dolegliwości bólowe	20	0,4 (8,2)	21	-1,5 (8,1)	1,90 [-3,09; 6,89]
Ogólne poczucie zdrowia	20	0,8 (8,3)	21	-2,7 (6,2)	3,50 [-1,00; 8,00]
Witalność	20	-0,1 (7,4)	21	-0,7 (8,3)	0,60 [-4,21; 5,41]

Domena	TEZ/IVA + IVA		PLC		MD [95% CI] ^a
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
Funkcjonowanie społeczne	20	-4,0 (8,4)	21	0,0 (7,9)	-4,00 [-9,00; 1,00]
Ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych	20	-0,6 (5,3)	21	-3,6 (9,1)	3,00 [-1,53; 7,53]
Poczucie zdrowia psychicznego	20	-0,2 (7,7)	21	-1,4 (6,5)	1,2 [-3,17; 5,57]

Źródło: Raport EMA/694594/2019

a) Obliczenia własne

5.1.5. BMI, masa ciała

W badaniu głównym (EVOLVE), jak również w badaniach dodatkowych II fazy (VX-112 i VX-103) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy TEZ/IVA + IVA i PLC w odniesieniu do zmiany BMI, jak również zmiany masy ciała (Tabela 25).

Tabela 25.
Zmiana BMI dla porównania TEZ/IVA + IVA względem PLC w populacji F/F

Badanie	Faza badania	Okres obserwacji	TEZ/IVA + IVA		PLC		LSMD / MD [95% CI]	P
			N	LSM [95%CI] (SD)	N	LSM [95%CI] (SD)		
Bezwzględna zmiana BMI [kg/m²] w stosunku do <i>baseline</i>								
EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	III	24 tyg.	248	0,18 [0,08; 0,28]	256	0,12 [0,03; 0,22]	0,06 [-0,08; 0,19]	0,41
VX-112 EMA/694594/2019	II	72 tyg.	20	0,48 (1,31)	21	0,61 (1,06)	-0,13 [-0,86; 0,60]	bd
VX-103 (etap I) Raport NCT02070744	II	12 tyg.	15	0,18 [-0,11; 0,47]	13	0,11 [-0,21; 0,42]	0,07 [-0,30; 0,44]	bd
VX-103 (etap II) Raport NCT02070744	II	40 tyg.	27	0,33 [-0,09; 0,74]	-	-	-	-
Bezwzględna zmiana wartości współczynnika z score BMI w stosunku do <i>baseline</i> dla pacjentów <20 r.ż.								
EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	III	24 tyg.	80	-0,06 [-0,14; 0,02]	76	-0,02 [-0,10; 0,06]	-0,04 [-0,15; 0,07]	bd
VX-112 EMA/694594/2019	II	72 tyg.	10	0,21 (0,34)	13	0,09 (0,43)	0,12 [-0,19; 0,43]	bd
Zmiana masy ciała [kg] w stosunku do <i>baseline</i>								
EVOLVE Raport NCT02347657	III	24 tyg.	248	0,7 [0,4; 1,0]	256	0,6 [0,3; 0,9]	0,1 [-0,32; 0,52]	bd
VX-112 EMA/694594/2019	II	72 tyg.	20	2,40 (5,18)	21	3,00 (3,92)	-0,60 [-3,42; 2,22]	bd
VX-103 (etap I) Raport NCT02070744	II	12 tyg.	15	0,5 [-0,3; 1,4]	13	0,3 [-0,6; 1,3]	0,20 [-0,91; 1,31]	bd
VX-103 (etap II) Raport NCT02070744	II	40 tyg.	27	1,0 [-0,2; 2,2]	-	-	-	-
Bezwzględna zmiana wartości współczynnika z score masy ciała w stosunku do <i>baseline</i> dla pacjentów <20 r.ż.								
VX-112	II	72 tyg.	10	0,15 (0,41)	13	0,06 (0,42)	0,09	bd

Badanie	Faza badania	Okres obserwacji	TEZ/IVA + IVA		PLC		LSMD / MD [95% CI]	P
			N	LSM [95%CI] (SD)	N	LSM [95%CI] (SD)		
EMA/694594/2019							[-0,25; 0,43]	

Wyniki analizy długoterminowej

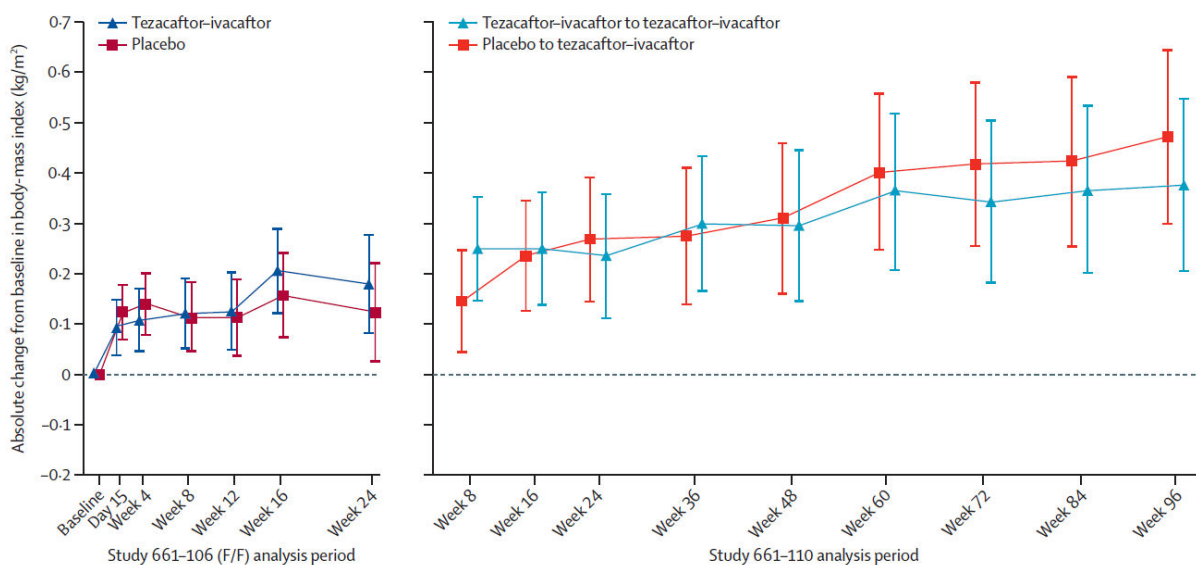
W badaniu przedłużonym EXTEND zarówno w grupie leczonej TEZ/IVA + IVA przez 120 tyg., jak i 96 tyg. obserwowano niewielki wzrost BMI w stosunku do wartości wyjściowych, który utrzymywał się czasie (Tabela 26; Wykres 9).

Tabela 26.
Zmiana BMI / masy ciała w badaniu przedłużonym EXTEND w populacji F/F

Punkt końcowy	Badanie pierwotne	Okres obserwacji badania EXTEND	PLC → TEZ/IVA + IVA		TEZ/IVA + IVA → TEZ/IVA + IVA	
			N	LSM [95%CI] ^a	N	LSM [95%CI] ^b
Zmiana BMI [kg/m ²] względem <i>baseline</i>	EVOLVE	96 tyg. Raport NCT02565914 Flume 2021	231 ^c	0,47 [0,30; 0,65]	228 ^d	0,38 [0,20; 0,55]
	VX-103	96 tyg. Raport NCT02565914	-	-	23	1,38 (1,73) ^e
Bezwzględna zmiana wartości współczynnika z-score BMI dla pacjentów <20 r.ż.	EVOLVE	96 tyg. Flume 2021	44	0,10 [-0,04; 0,25]	49	-0,14 [-0,28; 0,00]
Zmiana masy ciała [kg]	EVOLVE	96 tyg. Raport NCT02565914 Flume 2021	231 ^c	2,0 [1,4; 2,5]	228 ^d	2,1 [1,5; 2,6]
	VX-103	96 tyg. Raport NCT02565914	-	-	23	4,0 (5,0) ^e
Bezwzględna zmiana wartości współczynnika z-score masy ciała dla pacjentów <20 r.ż.	EVOLVE	96 tyg. Flume 2021	44	0,07 [-0,06; 0,20]	49	-0,06 [-0,19; 0,07]

- a) W stosunku do wartości *baseline* badania EXTEND
b) W stosunku do wartości *baseline* badania pierwotnego
c) Dane dla 195 pacjentów (Flume 2021).
d) Dane dla 208 pacjentów (Flume 2021).
e) Średnia (SD)

Wykres 9.
Bezwzględna zmiana BMI w badaniu przedłużonym EXTEND w populacji F/F



Źródło: Flume 2021

5.1.6. Stężenie chlorków w pocie

Wyniki badania EVOLVE wskazują, że stosowanie TEZ/IVA + IVA w porównaniu z PLC przyczynia się do istotnej statystycznie redukcji stężenia chlorków w pocie, świadczącej o poprawie funkcji białka CFTR. Zależność tę wykazano również w badaniu II fazy VX-103 (Tabela 27; Wykres 10).

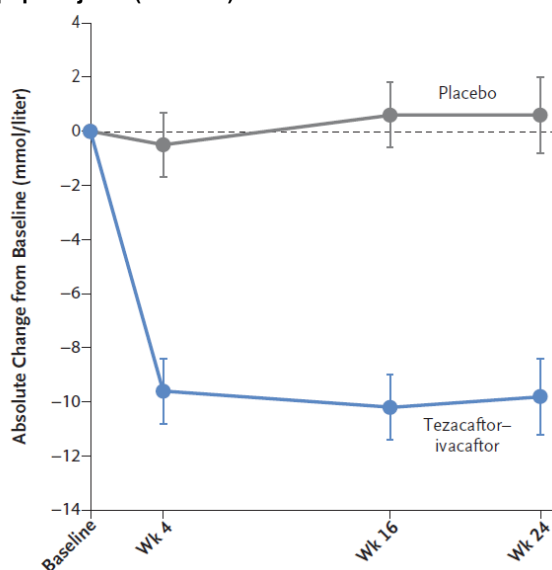
Tabela 27.
Bezwzględna zmiana stężenia chlorków [mmol/l] w pocie w stosunku do wartości wyjściowych dla porównania TEZ/IVA + IVA względem PLC w populacji F/F

Badanie	Okres obserwacji	TEZ/IVA + IVA		PLC		LSMD [95% CI]	p
		N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]		
EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24 tyg.	248	-9,9 [-10,9; -8,9]	256	0,2 [-0,8; 1,2]	-10,1 [-11,4; -8,8]	<0,0001 ^a
VX-103 (etap I) Raport NCT02070744	12 tyg.	15	-4,7 [-8,4; -0,9]	13	0,8 [-3,1; 4,7]	-5,50 [-10,22; -0,78]^b	bd
VX-103 (etap II) Raport NCT02070744	40 tyg.	27	-6,6 [-9,7; -3,5]	-	-	-	-

a) Wartość nominalna, zmiana stężenia chlorku w pocie była oceniana po wcześniejszym przerwaniu hierarchii testowania (źródło danych: abstrakt konferencyjny Taylor-Cousar 2017b).
 b) Obliczenia własne

Wykres 10.

Bezwzględna zmiana stężenia chlorków [mmol/l] w pocie w stosunku do wartości wyjściowych dla porównania TEZ/IVA + IVA względem PLC w populacji F/F (EVOLVE)



Źródło: Taylor-Cousar 2017a

5.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa TEZ/IVA + IVA w populacji pacjentów F/F

5.2.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

Analiza profilu bezpieczeństwa interwencji wykazała, że dodanie TEZ/IVA + IVA do BSC nie prowadzi do zwiększenia ogólnego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stosunku do PLC dodanego do BSC. Profil bezpieczeństwa przedmiotowej interwencji zbliżony jest tym samym do PLC. Przede wszystkim nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, o nasileniu ciężkim, w stopniu 3. lub 4., czy prowadzących do przerwania terapii. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu nie wystąpiły w żadnym z badań (Tabela 28).

Tabela 28.

AE ogółem dla porównania TEZ/IVA + IVA vs PLC w populacji F/F

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	TEZ/IVA + IVA	PLC	TEZ/IVA + IVA vs PLC		
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p
AE ogółem	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	227/251 (90,4)	245/258 (95,0)	0,95 [0,91; 1,0003]	NNT = 23 [12; 9177]	bd
	VX-112 EMA/694594/2019	72	20/20 (100)	21/21 (100)	1,00 [0,91; 1,10]	-	bd
	VX-103 (etap I) Raport NCT02070744	12	15/15 (100)	13/13 (100)	1,00 [0,88; 1,15]	-	bd
	VX-103 (etap II) Raport NCT02070744	48	25/27 (92,6)	Nd	nd	nd	-

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	TEZ/IVA + IVA	PLC	TEZ/IVA + IVA vs PLC		P
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	
AE związane z leczeniem	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	64/251 (25,5)	66/258 (25,6)	1,00 [0,74; 1,34]	-0,001 [-0,08; 0,07]	bd
	VX-112 EMA/694594/2019	72	7/20 (35,0)	7/21 (33,3)	1,05 [0,45; 2,46]	0,02 [-0,27; 0,31]	bd
AE łagodne	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	114/251 (45,4)	99/258 (38,4)	1,18 [0,96; 1,45]	0,07 [-0,02; 0,16]	bd
	VX-112 EMA/694594/2019	72	5/20 (25,0)	2/21 (9,5)	2,63 [0,57; 12,02]	0,15 [-0,07; 0,38]	bd
AE umiarkowane	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	91/251 (36,3)	117/258 (45,3)	0,80 [0,65; 0,99]	NNT = 11 [6; 169]	bd
	VX-112 EMA/694594/2019	72	12/20 (60,0)	11/21 (52,3)	1,15 [0,67; 1,97]	0,08 [-0,23; 0,38]	bd
AE poważne	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	21/251 (8,4)	29/258 (11,2)	0,74 [0,44; 1,27]	-0,03 [-0,08; 0,02]	bd
	VX-112 EMA/694594/2019	72	3/20 (15,0)	8/21 (38,1)	0,39 [0,12; 1,28]	-0,23 [-0,49; 0,03]	bd
AE zagrażające życiu	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	1/251 (0,4)	0/258 (0)	3,08 [0,13; 75,33]	0,004 [-0,01; 0,01]	bd
	VX-112 EMA/694594/2019	72	0/20 (0)	0/21 (0)	nd	nd	-
AE stopnia 3 / 4	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	22/251 (8,8)	29/258 (11,2)	0,78 [0,46; 1,32]	-0,02 [-0,08; 0,03]	bd
	VX-112 EMA/694594/2019	72	3/20 (15,0)	8/21 (38,1)	0,39 [0,12; 1,28]	-0,23 [-0,49; 0,03]	bd
SAE ogółem	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	31/251 (12,4)	47/258 (18,2)	0,68 [0,45; 1,03]	-0,06 [-0,12; 0,004]	bd
	VX-112 EMA/694594/2019	72	8/20 (40,0)	13/21 (61,9)	0,65 [0,34; 1,22]	-0,22 [-0,52; 0,08]	bd
	VX-103 (etap I) Raport NCT02070744	12	4/15 (26,7)	5/13 (38,5)	0,69 [0,23; 2,05]	-0,12 [-0,46; 0,23]	bd
	VX-103 (etap II)^a Raport NCT02070744	48	6/27 (22,2)	nd	nd	nd	-
SAE związane z leczeniem	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	5/251 (2,0)	3/258 (1,2)	1,71 [0,41; 7,09]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
	VX-112 EMA/694594/2019	72	2/20 (10,0)	2/21 (9,5)	1,05 [0,16; 6,76]	0,00 [-0,18; 0,19]	bd
AE prowadzące do przerwania terapii	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	7/251 (2,8)	8/258 (3,1)	0,90 [0,33; 2,44]	-0,003 [-0,03; 0,03]	bd
	VX-112 EMA/694594/2019	72	0/20 (0)	1/21 (4,8)	0,35 [0,02; 8,10]	-0,05 [-0,17; 0,08]	bd
AE	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	0/251 (0)	0/258 (0)	nd	nd	-

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	TEZ/IVA + IVA	PLC	TEZ/IVA + IVA vs PLC		P
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	
prowadzące do zgonu	VX-112 EMA/694594/2019	72	0/20 (0)	0/21 (0)	nd	nd	-
	VX-103 (etap I) Raport NCT02070744	12	0/15 (0)	0/13 (0)	nd	nd	-
	VX-103 (etap II)^a Raport NCT02070744	48	0/27 (0)	nd	nd	nd	-

OI – okres interwencji

a) Wyniki fazy przedłużonej badania VX-103, którzy stosowali TEZ/IVA + IVA przez okres 48 tyg.

5.2.2. Szczegółowe zdarzenia niepożądane

Analiza szczegółowych zdarzeń niepożądanych wskazuje, że TEZ/IVA + IVA w porównaniu z PLC, w 24-tygodniowym okresie obserwacji, przyczynia się do istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka wystąpienia zmęczenia i wysypki. W odniesieniu do pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 29).

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych obserwowanych z częstością co najmniej 15% w którejkolwiek z grup w badaniu głównym (EVOLVE) należały: infekcyjne zaostrzenia płucne, kaszel, ból głowy, zwiększenie ilości płwociny oraz zapalenie nosogardzieli (Tabela 29), przy czym w przypadku infekcyjnego zaostrzenia płucnego i kaszlu, które odpowiadają objawom CF, obserwowano je numerycznie rzadziej w grupie TEZ/IVA+IVA niż w grupie otrzymującej PLC.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do szczegółowych zdarzeń niepożądanych o charakterze ciężkim, które wystąpiły u co najmniej 2 pacjentów w którejkolwiek z grup. Najczęściej raportowanym ciężkim zdarzeniem niepożądany było infekcyjne zaostrzenie płucne – numerycznie częściej obserwowane w grupie PLC, pozostałe zdarzenia obserwowano u pojedynczych pacjentów (Tabela 30).

Tabela 29.

AE występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup dla porównania TEZ/IVA + IVA vs PLC w populacji F/F

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	TEZ/IVA+IVA	PLC	TEZ/IVA+IVA vs PLC		P
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	
Infekcyjne zaostrzenie płucne	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	75/251 (29,9)	96/258 (37,2)	0,80 [0,63; 1,03]	-0,07 [-0,16; 0,01]	bd
	VX-112 EMA/694594/2019	72	9/20 (45,0)	12/21 (57,1)	0,79 [0,43; 1,45]	-0,12 [-0,43; 0,18]	bd
Infekcje i infestacje	VX-112 EMA/694594/2019	72	19/20 (95,0)	16/21 (76,2)	1,25 [0,96; 1,62]	0,19 [-0,02; 0,39]	bd
Kaszel	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	66/251 (26,3)	84/258 (32,6)	0,81 [0,62; 1,06]	-0,06 [-0,14; 0,02]	bd

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	TEZ/IVA+IVA	PLC	TEZ/IVA+IVA vs PLC		P
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	
	VX-112 EMA/694594/2019	72	8/20 (40,0)	9/21 (42,9)	0,93 [0,45; 1,94]	-0,03 [-0,33; 0,27]	bd
Produktywny kaszel	VX-112 EMA/694594/2019	72	4/20 (20,0)	4/21 (19,0)	1,05 [0,30; 3,64]	0,01 [-0,23; 0,25]	bd
Infekcja górnych dróg oddechowych	VX-112 EMA/694594/2019	72	4/20 (20,0)	2/21 (9,5)	2,10 [0,43; 10,23]	0,10 [-0,11; 0,32]	bd
Zmęczenie	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	16/251 (6,4)	31/258 (12,0)	0,53 [0,30; 0,95]	NNT = 18 [10; 154]	bd
Krwioplucie	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	26/251 (10,4)	35/258 (13,6)	0,76 [0,47; 1,23]	-0,03 [-0,09; 0,02]	bd
	VX-112 EMA/694594/2019	72	4/20 (20,0)	2/21 (9,5)	2,10 [0,43; 10,23]	0,10 [-0,11; 0,32]	bd
Ból głowy	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	44/251 (17,5)	37/258 (14,3)	1,22 [0,82; 1,83]	0,03 [-0,03; 0,10]	bd
	VX-112 EMA/694594/2019	72	1/20 (5,0)	4/21 (19,0)	0,26 [0,03; 2,15]	-0,14 [-0,33; 0,05]	bd
Gorączka	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	28/251 (11,2)	32/258 (12,4)	0,90 [0,56; 1,45]	-0,01 [-0,07; 0,04]	bd
	VX-112 EMA/694594/2019	72	3/20 (15,0)	2/21 (9,5)	1,58 [0,29; 8,46]	0,05 [-0,15; 0,26]	bd
Duszność	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	16/251 (6,4)	18/258 (7,0)	0,91 [0,48; 1,75]	-0,01 [-0,05; 0,04]	bd
Zwiększenie ilości płwociny	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	36/251 (14,3)	42/258 (16,3)	0,88 [0,58; 1,33]	-0,02 [-0,08; 0,04]	bd
Biegunka	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	17/251 (6,8)	23/258 (8,9)	0,76 [0,42; 1,39]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd
Nudności	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	23/251 (9,2)	18/258 (7,0)	1,31 [0,73; 2,37]	0,02 [-0,03; 0,07]	bd
Ból jamy ustnej i gardła	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	22/251 (8,8)	29/258 (11,2)	0,78 [0,46; 1,32]	-0,02 [-0,08; 0,03]	bd
	VX-112 EMA/694594/2019	72	2/20 (10,0)	2/21 (9,5)	1,05 [0,16; 6,76]	0,00 [-0,18; 0,19]	bd
Zapalenie nosogardzieli	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	42/251 (16,7)	39/258 (15,1)	1,11 [0,74; 1,65]	0,02 [-0,05; 0,08]	bd
Ból brzucha	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	23/251 (9,2)	22/258 (8,5)	1,07 [0,62; 1,88]	0,01 [-0,04; 0,06]	bd
	VX-112 EMA/694594/2019	72	2/20 (10,0)	2/21 (9,5)	1,05 [0,16; 6,76]	0,00 [-0,18; 0,19]	bd
Ból górnej części brzucha	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	10/251 (4,0)	17/258 (6,6)	0,60 [0,28; 1,29]	-0,03 [-0,06; 0,01]	bd
Wymioty	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	13/251 (5,2)	15/258 (5,8)	0,89 [0,43; 1,83]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd
Zaparcia	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	7/251 (2,8)	16/258 (6,2)	0,45 [0,19; 1,07]	-0,03 [-0,07; 0,002]	bd

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	TEZ/IVA+IVA	PLC	TEZ/IVA+IVA vs PLC		p
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	
Katar	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	10/251 (4,0)	14/258 (5,4)	0,73 [0,33; 1,62]	-0,01 [-0,05; 0,02]	bd
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	8/251 (3,2)	13/258 (5,0)	0,63 [0,27; 1,50]	-0,02 [-0,05; 0,02]	bd
Pozytywny wynik testu bakteryjnego	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	8/251 (3,2)	16/258 (6,2)	0,51 [0,22; 1,18]	-0,03 [-0,07; 0,01]	bd
Nieżyt nosa	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	8/251 (3,2)	16/258 (6,2)	0,51 [0,22; 1,18]	-0,03 [-0,07; 0,01]	bd
Wysypka	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	4/251 (1,6)	13/258 (5,0)	0,32 [0,10; 0,96]	NNT = 30 [16; 279]	bd

OI – okres interwencji

Tabela 30. SAE występujące u co najmniej 2 pacjentów w którejkolwiek z badanych grup

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	TEZ/IVA + IVA	PLC	TEZ/IVA + IVA vs PLC		p
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	
	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	23/251 (9,2) ^a	32/258 (12,4)	0,74 [0,45; 1,23]	-0,03 [-0,09; 0,02]	bd
Infekcyjne zaostření płucne	VX-112 EMA/694594/2019	72	5/20 (25,0)	6/21 (28,6)	0,88 [0,32; 2,42]	-0,04 [-0,31; 0,24]	bd
	VX-103 Raport NCT02070744	12	4/15 (26,7)	4/13 (30,8)	0,87 [0,27; 2,79]	-0,04 [-0,38; 0,30]	bd
	VX-103^c Raport NCT02070744	48	5/27 (18,5)	nd	nd	nd	-
Zapalenie płuc	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	2/251 (0,8)	1/258 (0,4)	2,06 [0,19; 22,53]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd
Pseudomonalna infekcja płuc	VX-112 EMA/694594/2019	72	2/20 (10,0)	0/21 (0)	5,24 [0,27; 102,81]	0,10 [-0,05; 0,25]	bd
Ostre uszkodzenie nerek	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	0/251 (0)	2/258 (0,8)	0,21 [0,01; 4,26]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd
Krwiooplucie	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	3/251 (1,2) ^b	3/258 (1,2)	1,03 [0,21; 5,04]	0,0003 [-0,02; 0,02]	bd
Zaparcia	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	0/251 (0)	2/258 (0,8)	0,21 [0,01; 4,26]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd

OI – okres interwencji

a) W tym 1 uznane za związane z leczeniem.

b) W tym 2 uznane za związane z leczeniem.

c) Wyniki fazy przedłużonej badania VX-103, którzy stosowali TEZ/IVA + IVA przez okres 48 tyg.

5.2.3. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

W badaniu EVOLVE oddechowe zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (dyskomfort w klatce piersiowej, duszność, zaburzenia oddychania, astma, nadreaktywność oskrzeli, skurcz

oskrzeli, świst oddechowy) występowały ze zbliżoną częstością w analizowanych grupach. Większość zdarzeń miało charakter łagodny. Do najczęściej raportowanych zdarzeń, obserwowanych u ponad 5% chorych, należała duszność (Tabela 31).

Tabela 31.
Oddechowe AE specjalnego zainteresowania dla porównania TEZ/IVA + IVA vs PLC w populacji F/F (badanie EVOLVE)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	TEZ/IVA + IVA	PLC	TEZ/IVA + IVA vs PLC		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	
Ogółem		33/251 (13,1)	41/258 (15,9)	0,83 [0,54; 1,26]	-0,03 [-0,09; 0,03]	bd
Łagodne		26/251 (10,4)	31/258 (12,0)	0,86 [0,53; 1,41]	-0,02 [-0,07; 0,04]	bd
Umiarkowane		7/251 (2,8)	10/258 (3,9)	0,72 [0,28; 1,86]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej		0/251 (0)	3/258 (1,2)	0,15 [0,01; 2,83]	-0,01 [-0,03; 0,003]	bd
Duszność	24	16/251 (6,4)	18/258 (7,0)	0,91 [0,48; 1,75]	-0,01 [-0,05; 0,04]	bd
Zaburzenia oddychania		11/251 (4,4)	11/258 (4,3)	1,03 [0,45; 2,33]	0,001 [-0,03; 0,04]	bd
Astma		4/251 (1,6)	3/258 (1,2)	1,37 [0,31; 6,06]	0,004 [-0,02; 0,02]	bd
Skurcz oskrzeli		1/251 (0,4)	2/258 (0,8)	0,51 [0,05; 5,63]	-0,004 [-0,02; 0,01]	bd
Świst oddechowy		4/251 (1,6)	10/258 (3,9)	0,41 [0,13; 1,29]	-0,02 [-0,05; 0,01]	bd

OI – okres interwencji
Źródło: Taylor-Cousar 2017a

5.2.4. Nieprawidłowości laboratoryjne

W badaniach EVOLVE i VX-112 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy TEZ/IVA + IVA i PLC w odniesieniu do nieprawidłowości laboratoryjnych (Tabela 32).

Tabela 32.
Nieprawidłowości laboratoryjne dla porównania TEZ/IVA + IVA vs PLC w populacji F/F

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	Wynik, n/N (%)		RR [95%CI] ^a	RD [95% CI] ^a	p
			TEZ/IVA + IVA	PLC			
Aminotransferaza alaninowa							
>GGN; ≤3 x GGN	VX-112 EMA/694594/2019	72	6/20 (30,0)	8/21 (38,1)	0,79 [0,33; 1,87]	-0,08 [-0,37; 0,21]	bd
>3 x GGN; ≤5 x GGN	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	7/249 (2,8)	9/257 (3,5)	0,80 [0,30; 2,21]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
	VX-112 EMA/694594/2019	72	0/20 (0)	3/21 (14,3)	0,15 [0,01; 2,73]	-0,14 [-0,31; 0,02]	bd
>5x GGN; ≤8x GGN	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	1/249 (0,4)	3/257 (1,2)	0,34 [0,04; 3,29]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd
	VX-112 EMA/694594/2019	72	0/20 (0)	0/21 (0)	nd	nd	-
>8 x GGN	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	0/249 (0)	0/257 (0)	nd	nd	-
	VX-112	72	0/20 (0)	0/21 (0)	nd	nd	-

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	Wynik, n/N (%)		RR [95%CI] ^a	RD [95% CI] ^a	p
			TEZ/IVA + IVA	PLC			
EMA/694594/2019							
Aminotransferaza asparaginowa							
>GGN; ≤3x GGN	VX-112 EMA/694594/2019	72	5/20 (25,0)	7/21 (33,3)	0,75 [0,28; 1,98]	-0,08 [-0,36; 0,19]	bd
>3x GGN; ≤5x GGN	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	7/249 (2,8)	3/257 (1,2)	2,41 [0,63; 9,21]	0,02 [-0,01; 0,04]	bd
	VX-112 EMA/694594/2019	72	1/20 (5,0)	1/21 (4,8)	1,05 [0,07; 15,68]	0,00 [-0,13; 0,13]	bd
>5x GGN; ≤8x GGN	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	0/249 (0)	2/257 (0,8)	0,21 [0,01; 4,28]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd
	VX-112 EMA/694594/2019	72	0/20 (0)	0/21 (0)	nd	nd	-
>8x GGN	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	0/249 (0)	2/257 (0,8)	0,21 [0,01; 4,28]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd
	VX-112 EMA/694594/2019	72	0/20 (0)	0/21 (0)	nd	nd	-
Bilirubina całkowita							
>GGN; ≤1,5x GGN	VX-112 EMA/694594/2019	72	0/20 (0)	1/21 (4,8)	0,35 [0,02; 8,10]	-0,05 [-0,17; 0,08]	bd
>1,5x GGN; ≤2x GGN	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	5/249 (2,0)	5/257 (1,9)	1,03 [0,30; 3,52]	0,00 [-0,02; 0,02]	bd
	VX-112 EMA/694594/2019	72	0/20 (0)	0/21 (0)	nd	nd	-
>2x GGN; ≤3x GGN	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	2/249 (0,8)	5/257 (1,9)	0,41 [0,08; 2,11]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
	VX-112 EMA/694594/2019	72	1/20 (5,0)	0/21 (0)	3,14 [0,14; 72,92]	0,05 [-0,08; 0,18]	bd
>3x GGN	EVOLVE Taylor-Cousar 2017a	24	2/249 (0,8)	1/257 (0,4)	2,06 [0,19; 22,62]	0,00 [-0,01; 0,02]	bd
	VX-112 EMA/694594/2019	72	0/20 (0)	0/21 (0)	nd	nd	-

OI – okres interwencji; GGN – górna granica normy
a) Obliczenia własne

5.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej TEZ/IVA + IVA w populacji pacjentów F/RF

5.3.1. Funkcja płuc

W badaniu EXPAND stosowanie TEZ/IVA + IVA w porównaniu z PLC przyczyniło się do istotnej statystycznie poprawy funkcji płuc ocenianej na podstawie bezwzględnej zmiany średniego wyniku ppFEV₁ z 4. i 8. tyg. w stosunku do wartości wyjściowej. W grupie leczonej TEZ/IVA + IVA, w okresie 8 tygodni badania, obserwowano poprawę parametru ppFEV₁ w stosunku do wartości wyjściowych,

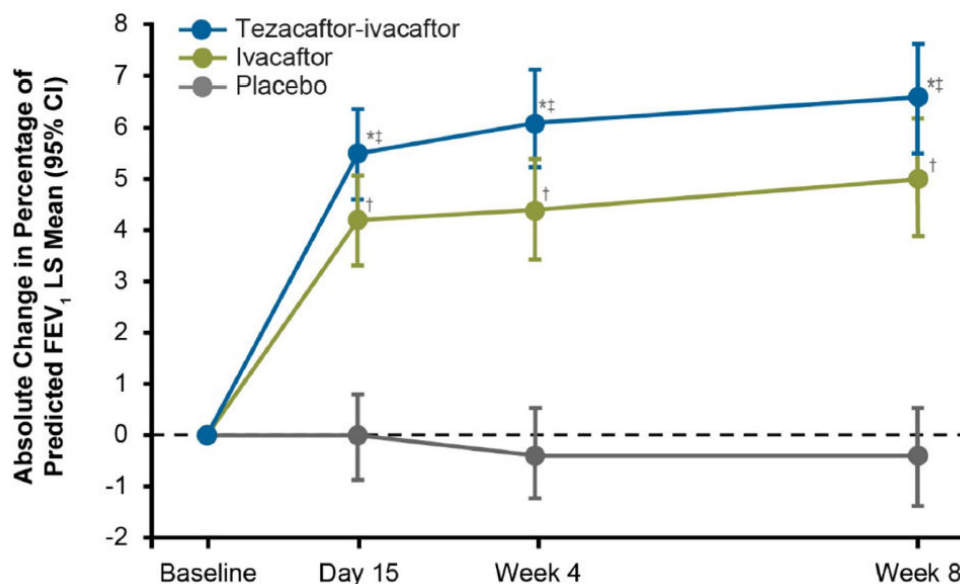
podczas gdy w grupie PLC parametr ten uległ pogorszeniu. Poprawa ppFEV₁ obserwowana była począwszy od pierwszego pomiaru (dzień 15.) i utrzymywała się przez cały okres badania (Wykres 11). W odniesieniu do pozostałych parametrów spirometrycznych ocenianych w badaniu również obserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść terapii TEZ/IVA + IVA (Tabela 33).

Tabela 33.
Zmiana funkcji płuc dla porównania TEZ/IVA + IVA vs PLC w populacji F/RF

Badanie	Faza badania	Okres obserwacji	TEZ/IVA + IVA		PLC		LSMD / MD [95% CI]	p
			N	LSM [95%CI] (SD)	N	LSM [95%CI] (SD)		
Bezwzględna zmiana ppFEV₁ [%] w stosunku do wartości wyjściowych								
EXPAND Rowe 2017a; EMA/CHMP/567306/2018	III	8 tyg	161	6,5 [5,6; 7,3]	161	-0,3 [-1,2; 0,6]	6,8 [5,7; 7,8]	<0,001
Względna zmiana ppFEV₁ [%] w stosunku do wartości wyjściowych								
EXPAND Rowe 2017a Raport NCT02392234	III	8 tyg	161	11,2 [9,7; 12,7]	161	-0,2 [-1,7; 1,4]	11,4 [9,6; 13,2]	<0,001
Bezwzględna zmiana ppFEF_{25/75} w stosunku do wartości wyjściowej								
EXPAND EMA/CHMP/567306/2018	III	8 tyg	161	7,8 (10,6)	161	-0,1 (7,9)	7,9 [5,9; 9,9]^a	bd

a) Obliczenia własne

Wykres 11.
Bezwzględna zmiana ppFEV₁ [%] w okresie 8 tygodni dla porównania TEZ/IVA + IVA względem PLC w populacji F/RF (EXPAND)



Źródło: Rowe 2017a

Analiza w podgrupach

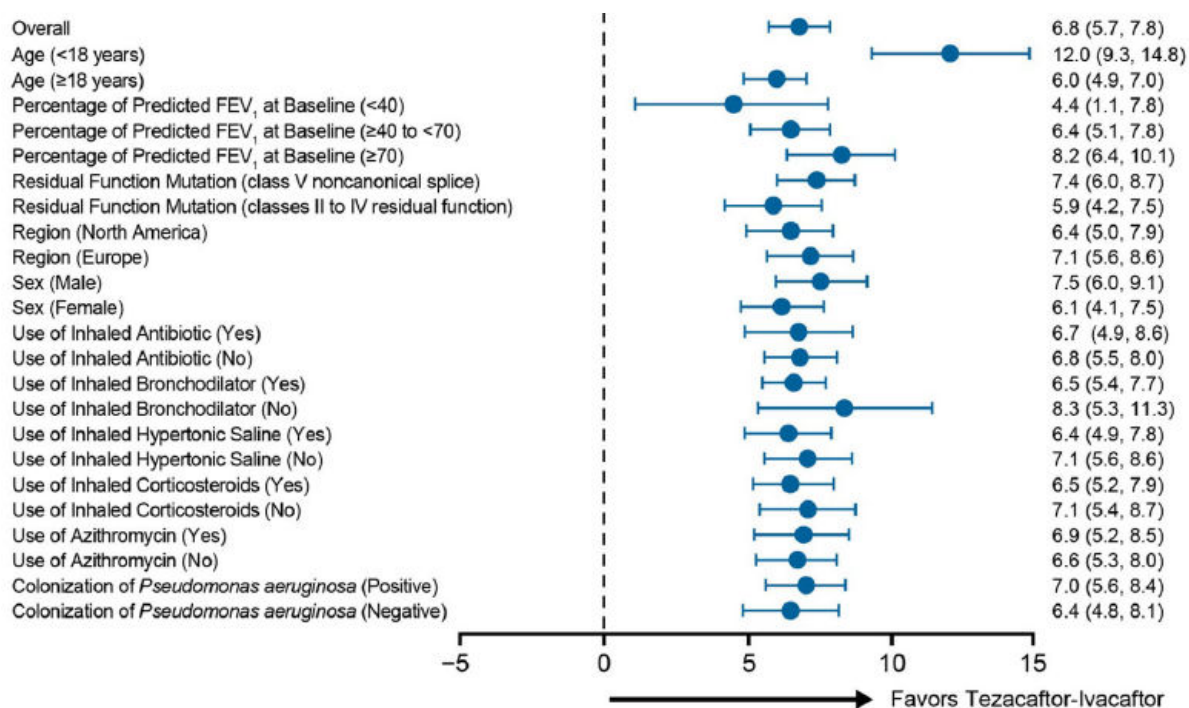
W ramach badania EXPAND dla głównego punktu końcowego (bezwzględna zmiana średniego wyniku ppFEV₁ z 4. i 8. tyg. w stosunku do wartości wyjściowej) przeprowadzono analizę w podgrupach wyodrębnionych w zależności od wyjściowych parametrów i cech pacjentów, takich jak:

- wiek,
- wyjściowa wartość ppFEV₁,
- płeć,
- region geograficzny,
- stosowanie wziewnych antybiotyków,
- stosowanie wziewnych leków rozszerzających oskrzela,
- stosowanie inhalacji hipertonicznym roztworem NaCl,
- stosowanie kortykosteroidów wziewnych,
- stosowanie azytromycyny,
- zakażenie *Pseudomonas aeruginosa*,
- rodzaj mutacji RF.

We wszystkich analizowanych podgrupach obserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść TEZ/IVA + IVA dla pierwszorzędnego punktu końcowego, co oznacza, że przewaga TEZ/IVA + IVA nad PLC dotyczy całej analizowanej populacji niezależnie od obecności testowanych charakterystyk. W wyniku przeprowadzonych analiz nie stwierdzono interakcji w większości analizowanych podgrup (wartości p dla interakcji $>0,05$) z wyjątkiem wieku chorych. Pacjenci w wieku poniżej 18 r.ż. uzyskiwali istotnie lepsze rezultaty w stosunku do pacjentów dorosłych, wnioskowanie w oparciu o ten wynik jest jednak niepewne ze względu na dużą dysproporcję w liczebności pomiędzy analizowanymi grupami (Tabela 34).

Wykres 12.

Bezwzględna zmiana ppFEV₁ w okresie 8 tyg. w stosunku do wartości wyjściowej – analiza w podgrupach (badanie EXPAND)



Źródło: Rowe 2017a

Tabela 34.

Bezwzględna zmiana ppFEV₁ w okresie 8 tyg. w stosunku do wartości wyjściowej – analiza w podgrupach (badanie EXPAND)

Populacja	N	TEZ/IVA + IVA vs PLC	
		LSMD [95% CI]	p dla interakcji
Wiek (lata)	<18	12,0 [9,3; 14,8]	0,0001
	≥18	6,0 [4,9; 7,0]	
Wartość ppFEV ₁	<40	4,4 [1,1; 7,8]	0,116
	≥40; <70	6,4 [5,1; 7,8]	
	≥70	8,2 [6,4; 10,1]	
Płeć	Mężczyźni	7,5 [6,0; 9,1]	0,197
	Kobiety	6,1 [4,7; 7,5]	
Pochodzenie	Ameryka północna	6,4 [5,0; 7,9]	0,518
	Europa	7,1 [5,6; 8,6]	
Stosowanie antybiotyków wziewnych	Tak	6,7 [4,9; 8,6]	0,930
	Nie	6,8 [5,5; 8,0]	
Stosowanie wziewnych leków rozszerzających oskrzela	Tak	6,5 [5,4; 7,7]	0,275
	Nie	8,3 [5,3; 11,3]	
Stosowanie inhalacji hipertonicznym roztworem NaCl	Tak	6,4 [4,9; 7,8]	0,504
	Nie	7,1 [5,6; 8,6]	

Populacja	N	TEZ/IVA + IVA vs PLC		
		LSMD [95% CI]	p dla interakcji	
Stosowanie kortykosteroidów wziewnych	Tak	97	6,5 [5,2; 7,9]	0,580
	Nie	62	7,1 [5,4; 8,7]	
Stosowanie azytromycyny	Tak	62	6,9 [5,2; 8,5]	0,782
	Nie	97	6,6 [5,3; 8,0]	
Zakażenie <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Tak	95	7,0 [5,6; 8,4]	0,593
	Nie	64	6,4 [4,8; 8,1]	
Typ mutacji	Mutacja RF klasy V	93	7,4 [6,0; 8,7]	0,154
	Mutacja RF klasy II–IV	66	5,9 [4,2; 7,5]	

Źródło: Rowe 2017a; Raport FDA

Wyniki analizy długoterminowej

W niniejszej analizie uwzględniono wyniki badania EXTEND dla grup, w których w drugiej fazie podstawowego badania EXPAND stosowano PLC lub TEZ/IVA + IVA.

Wyniki badania przedłużonego EXTEND wskazują na utrzymywanie się efektu leczenia TEZ/IVA + IVA w populacji F/RF w czasie. Po 104 tygodniach terapii TEZ/IVA + IVA (8 tyg. w ramach badania EXPAND i 96 tyg. w badaniu EXTEND) średnia bezwzględna ppFEV₁ uległa poprawie o 7,5 punktu procentowego w stosunku do wartości wyjściowej. W grupie, która w ramach badania EXTEND (w drugim okresie leczenia) otrzymywała PLC, średnia poprawa ppFEV₁ w trakcie terapii TEZ/IVA + IVA wynosiła 4,1 punktu procentowego w stosunku do wartości wyjściowej (okres leczenia TEZ/IVA + IVA 96 tyg.) (Wykres 13). Podobnie w odniesieniu do względnej zmiany ppFEV₁ obserwowano utrzymywanie się korzystnego efektu terapii TEZ/IVA + IVA w czasie (Tabela 35).

Tabela 35.
Zmiany funkcji płuc w badaniu przedłużonym EXTEND w populacji F/RF

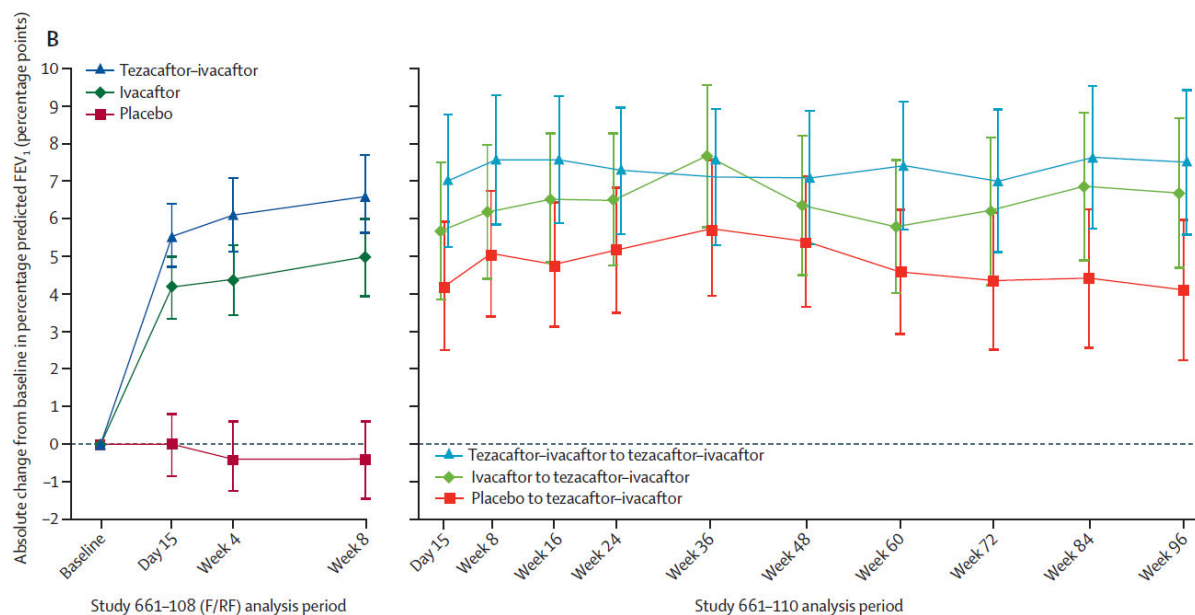
Punkt końcowy	Okres obserwacji badania EXTEND	PLC → TEZ/IVA + IVA			TEZ/IVA + IVA → TEZ/IVA + IVA		
		N	LSM [95% CI]	wartość p	N	LSM [95% CI]	wartość p
Bezwzględna zmiana ppFEV₁ [%] w stosunku do baseline	96 tyg. Raport NCT02565914 Flume 2021	80 ^a	4,1 [2,2; 6,0]	bd	86 ^b	7,5 [5,6; 9,4]	bd
Względna zmiana ppFEV₁ [%] w stosunku do baseline	96 tyg. Raport NCT02565914 Flume 2021	80 ^a	7,9 [4,7; 11,1]	bd	76 ^b	13,0 [9,7; 16,2]	bd

a) Dane dla 68 pacjentów (Flume 2021)

b) Dane dla 67 pacjentów (Flume 2021)

Baseline stanowi początek badania pierwotnego EXPAND

Wykres 13.
Zmiana funkcji płuc w badaniu przedłużonym EXTEND w populacji F/RF



Źródło: Flume 2021

5.3.2. Zaostrzenia objawów płucnych

Stosowanie terapii TEZ/IVA + IVA przyczyniło się do redukcji częstości zaostrzeń płucnych w stosunku do PLC, niemniej różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła progu istotności statystycznej (Tabela 36).

Tabela 36.
Częstość zaostrzeń płucnych dla porównania TEZ/IVA + IVA względem PLC w populacji F/RF

Badanie	Faza badania	Okres obserwacji	TEZ/IVA + IVA		PLC		Iloraz wskaźników [95% CI]	Wartość p
			N	Wynik	N	Wynik		
Liczba zaostrzeń płucnych ogółem (estymowana częstość zdarzeń/rok)								
EXPAND	III	8 tyg	161	11 ^a (0,34)	161	20 ^b (0,63)	0,54 [0,26; 1,13]	0,10

Źródło: Rowe 2017a; Raport EMA/CHMP/567306/2018

- a) 11 pacjentów miało co najmniej jedno zaostrzenie płucne (6,8%)
b) 19 pacjentów miało co najmniej jedno zaostrzenie płucne (11,8%)

Wyniki analizy długoterminowej

Wyniki badania przedłużonego EXTEND wskazują na utrzymywanie się efektu leczenia TEZ/IVA + IVA w czasie w odniesieniu do częstości występowania zaostrzeń płucnych w populacji F/RF. Pacjenci leczeni TEZ/IVA + IVA przez okres 104 tyg. doświadczali zaostrzeń płucnych z częstością 0,22 w przeliczeniu na rok. Dla porównania, w grupie PLC badania EXPAND, częstość ta wynosiła 0,63. W grupie, która w badaniu EXTEND była leczona TEZ/IVA + IVA przez 96 tyg., zaostrzenia płucne występowały z częstością 0,44/rok, a uzyskany wynik również był niższy w porównaniu z grupą PLC badania EXPAND (0,63). Zaostrzenia płucne wymagające hospitalizacji lub antybiotykoterapii i.v. w populacji pacjentów F/RF występowały rzadko (Tabela 37; Wykres 14).

Tabela 37.
Częstość zaostrzeń płucnych w badaniu przedłużonym EXTEND w populacji F/RF

Punkt końcowy	Okres obserwacji badania EXTEND	PLC → TEZ/IVA + IVA			TEZ/IVA + IVA → TEZ/IVA + IVA		
		n _p /N (%)	n _z	Estymowana częstość zdarzeń / rok [95% CI] ^a	n _p /N (%)	n _z	Estymowana częstość zdarzeń / rok [95% CI] ^a
Zaostrzenia płucne	96 tyg. Flume 2019 Flume 2021	40/81 (49,4)	89	0,44 [0,29; 0,66]	28/78 (35,9)	46	0,22 [0,14; 0,35]
Zaostrzenia płucne wymagające hospitalizacji	96 tyg. Flume 2019 Flume 2021	12/81 (14,8)	16	0,07 [0,03; 0,18]	9/78 (11,5)	11	0,05 [0,02; 0,13]
Zaostrzenia płucne wymagające antybiotykoterapii i.v.	96 tyg. Flume 2019 Flume 2021	14/81 (17,3)	30	0,09 [0,04; 0,22]	12/78 (15,4)	16	0,05 [0,02; 0,13]
Zaostrzenia płucne wymagające hospitalizacji lub antybiotykoterapii i.v.	16 tyg. ^b EMA/CHMP/567306/2018	9/81 (11,1)	17	0,06 [0,02; 0,22]	11/78 (14,1)	12	0,04 [0,01; 0,15]

a) Obejmuje czas, w którym pacjent był leczony TEZ/IVA + IVA począwszy od drugiego okresu leczenia z badania EXPAND

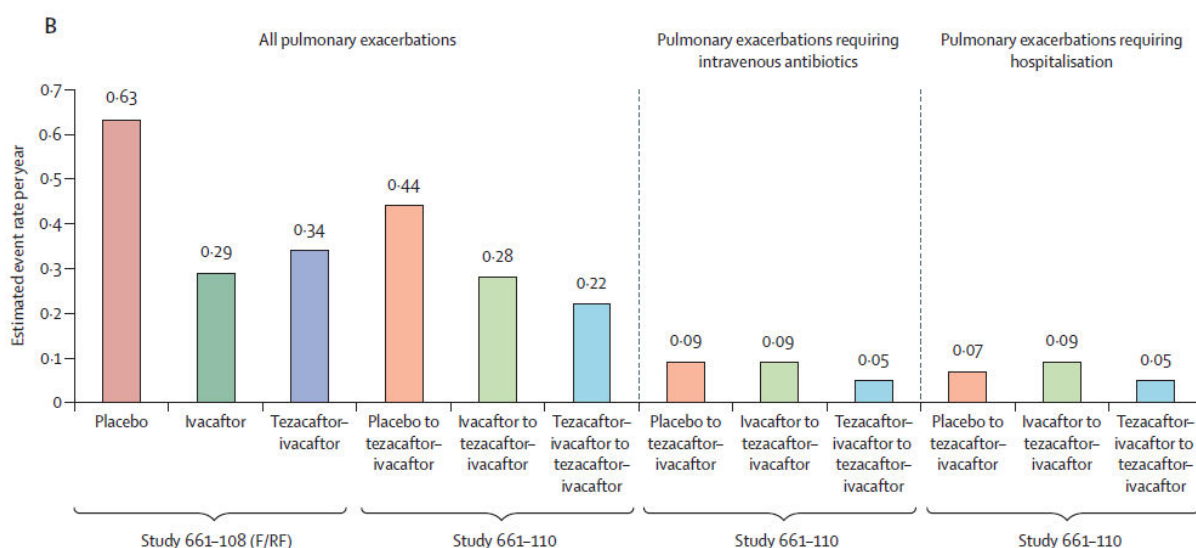
b) Dane dla drugiej analizy pośredniej badania EXTEND (Raport EMA/CHMP/567306/2018), danych dla 96 tyg. nie odnaleziono.

Tabela 38.
Czas do pierwszego zaostrzenia płucnego w badaniu przedłużonym EXTEND w populacji F/RF

Punkt końcowy	Okres obserwacji badania EXTEND	PLC → TEZ/IVA + IVA		TEZ/IVA + IVA → TEZ/IVA + IVA	
		N	Estymowane prawdopodobieństwo ^a	N	Estymowane prawdopodobieństwo ^a
Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia płucnego	96 tyg. Flume 2021	81	0,50 [0,38; 0,60]	78	0,64 [0,52; 0,74]

a) Estymowane prawdopodobieństwo wolne od zdarzeń na podstawie krzywej Kaplana-Meiera.

Wykres 14.
Częstość zaostrzeń płucnych w badaniu przedłużonym EXTEND w populacji F/RF



Źródło: Flume 2021

5.3.3. Jakość życia

Wyniki badania EXPAND wskazują, że stosowanie TEZ/IVA + IVA w porównaniu z PLC przyczynia się do istotnej statystycznie poprawy jakości życia ocenianej na podstawie średniego wyniku w domenie oddechowej CFQ-R w 4. i 8. tyg. względem wartości wyjściowej (Tabela 39). Co warto zauważyć, obserwowana różnica pomiędzy grupami była istotna klinicznie (MCID ≥ 4 pkt). Prawdopodobieństwo osiągnięcia tak głęboko wyrażonej poprawy wzrosło niemal dwukrotnie wśród pacjentów stosujących przedmiotową interwencję w porównaniu do przyjmujących PLC w okresie 8 tyg. leczenia (Tabela 40).

Analiza *post hoc* wyników uzyskanych w pozostałych domenach CFQ-R w badaniu EXPAND, wskazuje, że terapia TEZ/IVA + IVA w porównaniu z PLC przyczynia się do istotnej statystycznie poprawy wyniku w domenach: postrzeganie zdrowia, witalność, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie społeczne, role, masa ciała, obciążenie leczeniem, stan emocjonalny. W domenie objawy ze strony układu pokarmowego wynik uległ pogorszeniu (Tabela 41).

Tabela 39.
Zmiana jakości życia na podstawie wyniku w domenie oddechowej CFQ-R dla porównania TEZ/IVA + IVA względem PLC w populacji F/RF

Badanie	Okres obserwacji	TEZ/IVA+IVA		PLC		LSMD / MD [95% CI]	p
		N	LSM [95%CI] (SD)	N	LSM [95%CI] (SD)		
EXPAND	8 tyg.	161	10,1 [8,2; 12,1]	161	-1,0 [-2,9; 1,0]	11,1 [8,7; 13,6]	<0,001

Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.

Źródło: Rowe 2017a; Raport EMA/CHMP/567306/2018

Tabela 40.
Odsetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą jakości życia mierzoną zwiększeniem wyniku CFQ-R w domenie oddechowej o co najmniej 4 punkty dla porównania TEZ/IVA + IVA względem PLC w populacji F/RF

Badanie	Okres obserwacji	TEZ/IVA + IVA [n/N (%)]	PLC [n/N (%)]	RR [95% CI]	NNT [95%CI]	p
EXPAND	8 tyg.	105/161 (65,2)	53/161 (32,9)	1,98 [1,55; 2,54] ^{a, b}	4 [3; 5] ^a	<0,0001

Źródło: Rowe 2017a; Raport EMA/CHMP/567306/2018

a) Obliczenia własne

b) Wartość podana przez autorów badania OR = 7,42 [3,65; 15,08].

Tabela 41.
Bezwzględna zmiana wyniku w poszczególnych domenach CFQ-R dla porównania TEZ/IVA + IVA względem PLC w populacji F/RF

Domena	TEZ/IVA + IVA vs PLC (N= 240) LSMD [95% CI]
Postrzeganie zdrowia	9,2 [6,7; 11,7]
Witalność	8,3 [5,6; 10,9]
Funkcjonowanie fizyczne	7,1 [4,5; 9,7]
Role	3,3 [1,0; 5,6]
Funkcjonowanie społeczne	3,1 [1,3; 4,9]
Masa ciała	3,1 [0,3; 5,8]
Obciążenie leczeniem	2,8 [0,8; 4,8]

Domena	TEZ/IVA + IVA vs PLC (N= 240) LSMD [95% CI]
Stan emocjonalny	2,6 [0,8; 4,3]
Wygląd ciała	1,6 [0,0; 3,3]
Problemy z jedzeniem	1,4 [-0,3; 3,1]
Objawy ze strony układu pokarmowego	-2,6 [-4,8; -0,5]

Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.
Źródło: Fischer 2019

Wyniki analizy długoterminowej

W badaniu przedłużonym EXTEND zarówno w grupie leczonej TEZ/IVA + IVA przez okres 104 tygodni, jak i 96 tygodni obserwowano poprawę jakości życia ocenianej na podstawie wyniku w domenie oddechowej CFQ-R, która utrzymywała się w czasie (Wykres 15). U ponad 60% chorych leczonych TEZ/IVA + IVA obserwowana poprawa była istotna klinicznie (Tabela 42).

Tabela 42.
Jakość życia oceniana na podstawie CFQ-R (domena oddechowa) w badaniu przedłużonym EXTEND w populacji F/RF

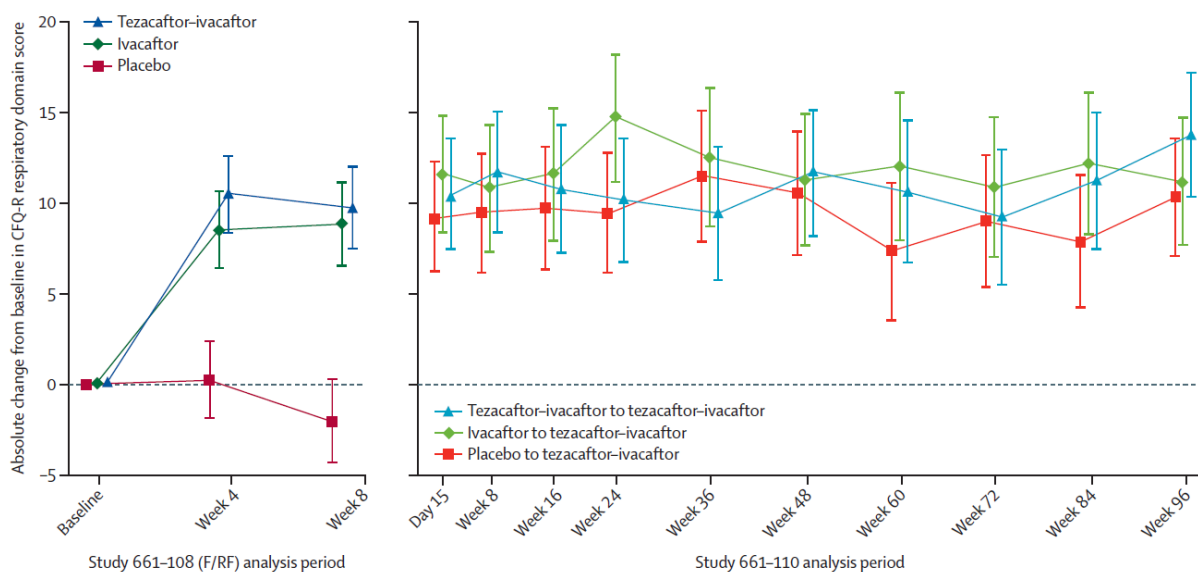
Punkt końcowy	Okres obserwacji badania EXTEND	PLC → TEZ/IVA + IVA		TEZ/IVA + IVA → TEZ/IVA + IVA	
		N	Wynik	N	Wynik
Zmiana wyniku CFQ-R w domenie oddechowej względem <i>baseline</i>	96 tyg. Raport NCT02565914 Flume 2021	80 ^a	LSM = 10,3 [7,0; 13,6]	76 ^b	LSM = 13,8 [10,3; 17,2]
Odsetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą jakości życia CFQ-R w domenie oddechowej (poprawa wyniku o co najmniej 4 punkty) [%]	16 tyg. ^c EMA/CHMP/567306/2018	bd	bd	bd	62,2

Baseline stanowi początek badania pierwotnego EXPAND

a) Dane dla 74 pacjentów (Flume 2021).

b) Dane dla 68 pacjentów (Flume 2021).

c) Dane dla pierwszej analizy pośredniej, uwzględniającej wyniki 70% pacjentów (Raport EMA/CHMP/567306/2018), danych dla 96 tyg. nie odnaleziono

Wykres 15.**Zmiana wyniku w domenie oddechowej CFQ-R w badaniu przedłużonym EXTEND w populacji F/RF**

Źródło: Flume 2021

5.3.4. BMI, masa ciała

W badaniu EXPAND stosowanie terapii TEZ/IVA + IVA przyczyniło się do numerycznego zwiększenia BMI w porównaniu z PLC, niemniej różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła progu istotności statystycznej i była marginalna (Tabela 43).

Tabela 43.**Zmiana BMI względem *baseline* dla porównania TEZ/IVA względem PLC w populacji F/RF**

Badanie	Faza badania	Okres obserwacji	TEZ/IVA + IVA		PLC		LSMD / MD [95% CI]	p
			N	LSM [95%CI] (SD)	N	LSM [95%CI] (SD)		
Bezwzględna zmiana BMI [kg/m²]								
EXPAND	III	8 tyg.	161	0,34 ^a	161	0,18	bd	NS

a) W tekście publikacji głównej badania EXPAND podano wartość 0,47 kg/m², niemniej w aneksie oraz raporcie EMA podano wartość 0,34, uznano, że wartość 0,34 jest prawidłowa.

Wyniki analizy długoterminowej

W badaniu przedłużonym EXTEND zarówno w grupie leczonej TEZ/IVA + IVA przez 104 tyg., jak i 96 tyg. obserwowano niewielki wzrost BMI w stosunku do wartości wyjściowych, który utrzymywał się w czasie (Wykres 16, Tabela 44).

Tabela 44.
Zmiana BMI / masy ciała w badaniu przedłużonym EXTEND w populacji F/RF

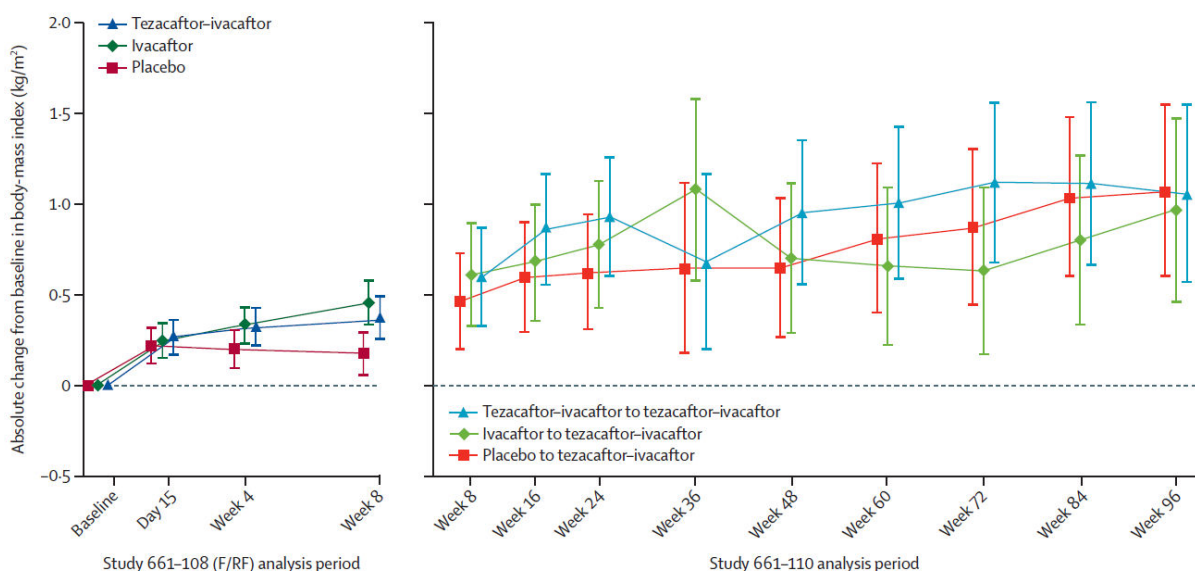
Punkt końcowy		PLC → TEZ/IVA + IVA		TEZ/IVA + IVA → TEZ/IVA + IVA	
		N	LSM (SD) ^a	N	LSM (SD) ^b
Zmiana BMI [kg/m ²] względem <i>baseline</i>	96 tyg. Raport NCT02565914 Flume 2021	80 ^c	1,07 [0,59; 1,55]	76 ^d	1,05 [0,56; 1,55]
Zmiana wartości współczynnika z-score BMI dla pacjentów <20 r.ż.	96 tyg. Raport NCT02565914 Flume 2021	13	0,11 [-0,32; 0,54]	10	0,30 [-0,21; 0,80]
Zmiana masy ciała [kg]	96 tyg. Raport NCT02565914 Flume 2021	80 ^c	3,5 [1,9; 5,1]	76 ^d	3,6 [2,0; 5,2]
Zmiana wartości współczynnika z-score masy ciała dla pacjentów <20 r.ż.	96 tyg. Raport NCT02565914 Flume 2021	13	0,15 [-0,25; 0,55]	10	0,43 [-0,04; 0,90]

a) *Baseline* stanowi początek badania EXPAND

c) Dane dla 75 pacjentów (Flume 2021).

d) Dane dla 68 pacjentów (Flume 2021).

Wykres 16.
Bezwzględna zmiana BMI w badaniu przedłużonym EXTEND w populacji F/RF



Źródło: Flume 2021

5.3.5. Stężenie chlorków w pocie

Wyniki badania EXPAND wskazują, że stosowanie TEZ/IVA + IVA w porównaniu z PLC przyczynia się do istotnej statystycznie redukcji stężenia chlorków w pocie, świadczącej o poprawie funkcji białka CFTR (Tabela 45).

Tabela 45.

Bezwzględna zmiana stężenia chlorków [mmol/l] w pocie w stosunku do wartości wyjściowych dla porównania TEZ/IVA + IVA względem PLC w populacji F/RF

Badanie	Okres obserwacji	TEZ/IVA + IVA		PLC		LSMD [95% CI]	p
		N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]		
EXPAND	8 tyg	161	-9,9 [-11,8; -8,0]	161	-0,4 [-2,3; 1,5]	-9,5 [-11,7; -7,3]	<0,001

Źródło: Rowe 2017a; Raport NCT02392234

5.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa TEZ/IVA + IVA w populacji pacjentów F/RF

5.4.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

Wyniki analizy bezpieczeństwa badania EXPAND wskazują na porównywalne bezpieczeństwo terapii TEZ/IVA + IVA z PLC w populacji pacjentów F/RF w 8-tygodniowym okresie obserwacji. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy TEZ/IVA + IVA a PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem czy zdarzeń związanych z leczeniem. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano numerycznie rzadziej w grupie leczonej TEZ/IVA + IVA w porównaniu z grupą PLC, niemniej różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. W badaniu u żadnego z pacjentów nie stwierdzono zgonu spowodowanego zdarzeniem niepożądanym. Żaden z pacjentów z ramienia TEZ/IVA + IVA nie przerwał terapii z powodu wystąpienia AE (Tabela 46).

Tabela 46.

AE ogółem dla porównania TEZ/IVA + IVA vs PLC w populacji F/RF

Punkt końcowy	TEZ/IVA + IVA	PLC	TEZ/IVA + IVA vs PLC		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	p
AE ogółem	117/162 (72,2)	126/162 (77,8)	0,93 [0,82; 1,05]	-0,06 [-0,15; 0,04]	bd
AE związane z leczeniem	37/162 (22,8)	38/162 (23,5)	0,97 [0,65; 1,45]	-0,01 [-0,10; 0,09]	bd
AE łagodne	58/162 (35,8)	63/162 (38,9)	0,92 [0,69; 1,22]	-0,03 [-0,14; 0,07]	bd
AE umiarkowane	55/162 (34,0)	54/162 (33,3)	1,02 [0,75; 1,38]	0,01 [-0,10; 0,11]	bd
AE poważne	4/162 (2,5)	8/162 (4,9)	0,50 [0,15; 1,63]	-0,02 [-0,07; 0,02]	bd
AE zagrażające życiu	0/162 (0)	1/162 (0,6)	0,33 [0,01; 8,12]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd
AE stopnia 3 / 4	4/162 (2,5)	9/162 (5,6)	0,44 [0,14; 1,41]	-0,03 [-0,07; 0,01]	bd
SAE ogółem	8/162 (4,9)	14/162 (8,6)	0,57 [0,25; 1,32]	-0,04 [-0,09; 0,02]	bd
SAE związane z leczeniem	0/162 (0)	2/162 (1,2)	0,20 [0,01; 4,13]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
AE prowadzące do przerwania terapii	0/162 (0)	1/162 (0,6)	0,33 [0,01; 8,12]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd
AE prowadzące do zgonu	0/162 (0)	0/162 (0)	nd	nd	-

Źródło: Rowe 2017a

5.4.2. Szczegółowe zdarzenia niepożądane

Analiza szczegółowych zdarzeń niepożądanych wskazuje, że terapia TEZ/IVA + IVA w 8-tygodniowym okresie obserwacji, charakteryzuje się zbliżonym z PLC profilem bezpieczeństwa. W odniesieniu do żadnego ze zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów w którejkolwiek z grup, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy TEZ/IVA + IVA a PLC. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (obserwowanych z częstością co najmniej 15% pacjentów) należały: infekcyjne zaostrzenia płucne i kaszel, które odpowiadają objawom CF. Każdorazowo numerycznie częściej zdarzenia te odnotowywane były w grupie PLC (Tabela 47).

Nie wskazano na istnienie istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do szczegółowych zdarzeń niepożądanych o charakterze ciężkim, które wystąpiły u co najmniej 2 pacjentów w którejkolwiek z grup. Najczęściej raportowanym ciężkim zdarzeniem niepożadaniem było infekcyjne zaostrzenie płucne (odnotowywane częściej numerycznie w grupie PLC), pozostałe zdarzenia obserwowano u pojedynczych pacjentów (Tabela 48).

Tabela 47.
AE występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup dla porównania TEZ/IVA + IVA vs PLC w populacji F/RF

Punkt końcowy	TEZ/IVA + IVA	PLC	TEZ/IVA + IVA vs PLC		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	p
Infekcyjne zaostrzenie płucne	21/162 (13,0)	31/162 (19,1)	0,68 [0,41; 1,13]	-0,06 [-0,14; 0,02]	bd
Kaszel	23/162 (14,2)	30/162 (18,5)	0,77 [0,47; 1,26]	-0,04 [-0,12; 0,04]	bd
Zmęczenie	12/162 (7,4)	16/162 (9,9)	0,75 [0,37; 1,53]	-0,02 [-0,09; 0,04]	bd
Krwioplucie	12/162 (7,4)	14/162 (8,6)	0,86 [0,41; 1,80]	-0,01 [-0,07; 0,05]	bd
Ból głowy	19/162 (11,7)	13/162 (8,0)	1,46 [0,75; 2,86]	0,04 [-0,03; 0,10]	bd
Gorączka	8/162 (4,9)	12/162 (7,4)	0,67 [0,28; 1,59]	-0,02 [-0,08; 0,03]	bd
Duszność	9/162 (5,6)	11/162 (6,8)	0,82 [0,35; 1,92]	-0,01 [-0,06; 0,04]	bd
Zwiększenie ilości płwociny	14/162 (8,6)	11/162 (6,8)	1,27 [0,60; 2,27]	0,02 [-0,04; 0,08]	bd
Biegunka	13/162 (8,0)	10/162 (6,2)	1,30 [0,59; 2,88]	0,02 [-0,04; 0,07]	bd
Nudności	9/162 (5,6)	10/162 (6,2)	0,90 [0,38; 2,16]	-0,01 [-0,06; 0,04]	bd
Ból jamy ustnej i gardła	9/162 (5,6)	9/162 (5,6)	1,00 [0,41; 2,45]	0,00 [-0,05; 0,05]	bd
Przekrwienie błony śluzowej nosa	6/162 (3,7)	9/162 (5,6)	0,67 [0,24; 1,83]	-0,02 [-0,06; 0,03]	bd
Zapalenie nosogardzieli	13/162 (8,0)	5/162 (3,1)	2,60 [0,95; 7,13]	0,05 [-0,0002; 0,10]	bd

Źródło: Rowe 2017a

Tabela 48.
SAE występujące u co najmniej 2 pacjentów w którejkolwiek z badanych grup dla porównania TEZ/IVA + IVA vs PLC w populacji F/RF

Punkt końcowy	TEZ/IVA + IVA	PLC	TEZ/IVA + IVA vs PLC		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	p
Infekcyjne zaostrzenie płucne	4/162 (2,5)	8/162 (4,9)	0,50 [0,15; 1,63]	-0,02 [-0,07; 0,02]	bd

Punkt końcowy	TEZ/IVA + IVA	PLC	TEZ/IVA + IVA vs PLC		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	p
Zapalenie płuc	0/162 (0)	2/162 (1,2)	0,20 [0,01; 4,13]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Krwioplucie	0/162 (0)	2/162 (1,2)	0,20 [0,01; 4,13]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Ból brzucha	0/162 (0)	2/162 (1,2)	0,20 [0,01; 4,13]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd

Źródło: Raport NCT02392234

5.4.3. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

W badaniu EXPAND oddechowe zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania ogółem występowały numerycznie rzadziej w grupie leczonej TEZ/IVA + IVA w porównaniu z grupą PLC, niemniej różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. Większość zdarzeń raportowanych w grupie leczonej TEZ/IVA + IVA miało charakter łagodny. Zdarzenia o umiarkowanym charakterze wystąpiły istotnie statystycznie częściej w grupie PLC w porównaniu z TEZ/IVA + IVA. Nie obserwowano znamienych różnic pomiędzy TEZ/IVA + IVA i PLC w odniesieniu do analizowanych zdarzeń szczegółowych. Do najczęściej raportowanych zdarzeń, obserwowanych u ponad 5% chorych, należała duszność (Tabela 49).

Tabela 49.

Oddechowe AE specjalnego zainteresowania dla porównania TEZ/IVA + IVA vs PLC w populacji F/Rf

Punkt końcowy	TEZ/IVA + IVA	PLC	TEZ/IVA + IVA vs PLC		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	p
Ogółem	14/162 (8,6)	22/162 (13,6)	0,64 [0,34; 1,20]	-0,05 [-0,12; 0,02]	bd
Łagodne	12/162 (7,4)	12/162 (7,4)	1,00 [0,46; 2,16]	0,00 [-0,06; 0,06]	bd
Umiarkowane	2/162 (1,2)	10/162 (6,2)	0,20 [0,04; 0,90]	NNT = 21 [12; 117]	bd
Poważne	0/162 (0)	0/162 (0)	Nd	nd	-
Ciężkie	0/162 (0)	0/162 (0)	Nd	nd	-
Prowadzące do zaprzestania leczenia	0/162 (0)	1/162 (0,6)	0,33 [0,01; 8,12]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd
Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej	2/162 (1,2)	0/162 (0)	5,00 [0,24; 103,34]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Duszność	9/162 (5,6)	11/162 (6,8)	0,82 [0,35; 1,92]	-0,01 [-0,06; 0,04]	bd
Zaburzenia oddychania	3/162 (1,9)	5/162 (3,1)	0,60 [0,15; 2,47]	-0,01 [-0,05; 0,02]	bd
Astma	0/162 (0)	3/162 (1,9)	0,14 [0,01; 2,74]	-0,02 [-0,04; 0,01]	bd
Nadreaktywność oskrzeli	0/162 (0)	0/162 (0)	nd	nd	-
Skurcz oskrzeli	0/162 (0)	2/162 (1,2)	0,20 [0,01; 4,13]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Świst oddechowy	3/162 (1,9)	3/162 (1,9)	1,00 [0,20; 4,88]	0,00 [-0,03; 0,03]	bd

Źródło: Rowe 2017a

5.4.4. Nieprawidłowości laboratoryjne

W badaniu EXPAND nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy TEZ/IVA + IVA i PLC w odniesieniu do nieprawidłowości laboratoryjnych (Tabela 50).

Tabela 50.
Nieprawidłowości laboratoryjne dla porównania TEZ/IVA+IVA vs PLC w populacji F/RF

Punkt końcowy	Wynik, n/N (%)		RR [95%CI] ^a	RD [95% CI]	p	
	TEZ/IVA + IVA	PLC				
Aminotransferaza alaninowa	>GGN; ≤3x GGN	18/162 (11,1)	12/162 (7,4)	1,50 [0,75; 3,01]	0,04 [-0,03; 0,10]	bd
	>3x GGN; ≤5x GGN	1/162 (0,6)	1/162 (0,6)	1,00 [0,06; 15,85]	0,00 [-0,02; 0,02]	bd
	>5x GGN	0/162 (0)	0/162 (0)	nd	nd	-
Aminotransferaza asparaginowa	>GGN; ≤3x GGN	23/162 (14,2)	17/162 (10,5)	1,35 [0,75; 2,44]	0,04 [-0,03; 0,11]	bd
	>3x GGN; ≤5x GGN	1/162 (0,6)	0/162 (0)	3,00 [0,12; 73,10]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
	>5x GGN	0/162 (0)	0/162 (0)	nd	nd	-
Bilirubina całkowita	>1,5x GGN; ≤2x GGN	2/162 (1,2)	0/162 (0)	5,00 [0,24; 103,34]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
	>2x GGN; ≤3x GGN	2/162 (1,2)	1/162 (0,6)	2,00 [0,18; 21,84]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
	>3x GGN	0/162 (0)	0/162 (0)	nd	nd	-

Źródło: Rowe 2017a
GGN – górna granica normy
a) Obliczenia własne.

5.5. Analiza długoterminowa wyników bezpieczeństwa

W badaniu przedłużonym EXTEND wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę TEZ/IVA + IVA niezależnie od stwierdzonego genotypu (F/F lub F/RF).

W długoterminowej analizie, u pacjentów leczonych TEZ/IVA + IVA przez okres do 100 tygodni, co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u większości chorych (95,5%). Większość zdarzeń niepożądanych miało łagodne lub umiarkowane nasilenie i było zgodnych z objawami CF lub znanym profilem bezpieczeństwa terapii TEZ/IVA + IVA. Zdarzenia o charakterze ciężkim raportowano u 33,7% pacjentów leczonych TEZ/IVA + IVA, spośród których do najczęściej występujących należały infekcyjne zaostrzenia płucne (23,3%). Zdarzenia niepożądane rzadko jednak prowadziły do zakończenia terapii (2%). U żadnego z pacjentów nie odnotowano zgonu, którego przyczyną było zdarzenie niepożądane (Tabela 51).

Tabela 51.
Analiza długoterminowa dotycząca bezpieczeństwa TEZ/IVA + IVA w badaniu EXTEND

Punkt końcowy	TEZ/IVA + IVA	
	Okres obserwacji ≥48 tyg. Średni (SD) całkowity czas ekspozycji: 86 (21,3) tyg.	Okres obserwacji ≥96 tyg. Średni całkowity czas ekspozycji: 76 (31,8) tyg. ^a
Zdarzenia niepożądane ogółem, n/N (%)		
AE ogółem	601/613 (98,0)	995/1042 (95,5)
AE łagodne	bd	249/1042 (23,9)
AE umiarkowane	bd	552/1042 (53,0)
AE poważne	bd	191/1042 (18,3)
AE zagrażające życiu	bd	3/1042 (0,3)
SAE ogółem	194/613 (31,6)	351/1042 (33,7)
SAE związane z leczeniem	12/613 (2,0) ^b	24/1042 (2,3)
AE prowadzące do permanentnego przerwania terapii	3/613 (0,5)	22/1042 (2,1)
AE prowadzące do zgonu	0/613 (0)	0/1042 (0)
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	bd	2/1042 (0,19)
Najczęściej raportowane AE szczegółowe, n/N (%)		
Zaostrzenie płucne	331/613 (54,0)	549/1042 (52,7)
Kaszel	240/613 (39,2)	374/1042 (35,9)
Zapalenie nosogardzieli	156/613 (25,4)	227/1042 (21,8)
Zwiększenie ilości płwociny	bd	224/1042 (21,5)
Krwioplucie	bd	179/1042 (17,2)
Ból głowy	bd	147/1042 (14,1)
Gorączka	bd	136/1042 (13,1)
Ból jamy ustnej i gardła	bd	136/1042 (13,1)
Infekcja górnych dróg oddechowych	bd	135/1042 (13,0)
Ból brzucha	bd	107/1042 (10,3)
Nudności	bd	107/1042 (10,3)
Biegunka	bd	105/1042 (10,1)
AE specjalnego zainteresowania (zdarzenia oddechowe), n/N (%)		
Zdarzenia oddechowe ogółem	bd	181/1042 (17,4)
Łagodne	bd	128/1042 (12,3)
Umiarkowane	bd	52/1042 (5,0)
Poważne	bd	1/1042 (0,1)
Zagrażające życiu	bd	0/1042 (0,0)
Ciężkie	bd	0/1042 (0,0)
Prowadzące do przerwania leczenia	bd	1/1042 (0,1)
Prowadzące do permanentnego przerwania terapii	bd	0/1042 (0,0)

Punkt końcowy	TEZ/IVA + IVA	
	Okres obserwacji ≥48 tyg. Średni (SD) całkowity czas ekspozycji: 86 (21,3) tyg.	Okres obserwacji ≥96 tyg. Średni całkowity czas ekspozycji: 76 (31,8) tyg. ^a
Prowadzące do zgonu	bd	0/1042 (0,0)
Duszność	bd	99/1042 (9,5)
Zaburzenia oddychania	bd	46/1042 (4,4)
Świst oddechowy	bd	36/1042 (3,5)
Skurcz oskrzeli	bd	12/1042 (1,2)
Astma	bd	9/1042 (0,9)
Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej	bd	8/1042 (0,8)
Nadreaktywność oskrzeli	bd	0/1042 (0,0)
Szczegółowe SAE		
Ból brzucha	bd	7/1042 (0,7)
Zaparcia	bd	8/1042 (0,8)
Niedrożność jelit	bd	4/1042 (0,38)
Nudności	bd	2/1042 (0,19)
Ostre zapalenie trzustki	bd	2/1042 (0,19)
Niedrożność jelita cienkiego	bd	2/1042 (0,19)
Wymioty	bd	2/1042 (0,19)
Przewlekłe zapalenie pęcherzyka żółciowego	bd	2/1042 (0,19)
Reakcja anafilaktyczna	bd	2/1042 (0,19)
Nadwrażliwość na lek	bd	2/20142 (0,19)
Ropień odbytu	bd	2/20142 (0,19)
Zapalenie wyrostka robaczkowego	bd	5/1042 (0,48)
Infekcyjne zaostrzenie płucne	bd	243/1042 (23,3)
Infekcyjne zaostrzenie oskrzelowe	bd	4/1042 (0,38)
Grypa	bd	7/1042 (0,67)
Infekcja dolnego odcinka dróg oddechowych	bd	2/1042 (0,19)
Infekcja płuc	bd	2/1042 (0,19)
Zapalenie płuc	bd	7/1042 (0,67)
Wirusowe zapalenie dróg oddechowych	bd	3/1042 (0,29)
Zapalenie zatok	bd	2/1042 (0,19)
Zapalenie migdałków	bd	2/1042 (0,19)
Infekcja portu naczyniowego	bd	2/1042 (0,19)
Uraz łąkotki	bd	2/1042 (0,19)
Podwyższony poziom ALT	bd	3/1042 (0,29)

Punkt końcowy	TEZ/IVA + IVA	
	Okres obserwacji ≥48 tyg. Średni (SD) całkowity czas ekspozycji: 86 (21,3) tyg.	Okres obserwacji ≥96 tyg. Średni całkowity czas ekspozycji: 76 (31,8) tyg. ^a
Podwyższony poziom AST	bd	4/1042 (0,38)
Podwyższony poziom fosfokinazy kreatyninowej	bd	7/1042 (0,67)
Zmniejszenie FEV	bd	3/1042 (0,29)
Odwodnienie	bd	2/1042 (0,19)
Ból głowy	bd	2/1042 (0,19)
Migrena	bd	2/1042 (0,19)
Niepokój	bd	5/1042 (0,48)
Depresja	bd	2/1042 (0,19)
Próba samobójcza	bd	3/1042 (0,29)
Kamica nerkowa	bd	4/1042 (0,38)
Kamica moczowodowa	bd	2/1042 (0,19)
Krwioplucie	bd	25/1042 (2,4)
Spontaniczna odma opłucnowa	bd	2/1042 (0,19)
Dystalny zespół niedrożności jelit	bd	12/1042 (1,2)
Nieprawidłowości laboratoryjne, n/N (%)		
Zwiększone stężenie transaminaz	bd	64/1042 (6,1)
Zwiększone stężenie AST	bd	55/1042 (5,3)
Zwiększone stężenie ALT	bd	48/1042 (4,6)
Hipertransaminazemia	bd	1/1042 (0,1)
ALT lub AST >3 x GGN do ≤5 x GGN	bd	35/1041 (2,4)
ALT lub AST >3 x GGN do ≤8 x GGN	bd	15/1041 (1,4)
ALT lub AST >8 x GGN	bd	13/1041 (1,2)
ALT lub AST >3x GGN i bilirubina całkowita >2 x GGN	bd	0/1041 (0,0)

Źródło: Middleton 2019; Raport NCT02565914; Flume 2019; Flime 2021

a) Średni czas ekspozycji w badaniu EXTEND wynosił 76,0 (31,8) tyg.

b) Z zapisu w publikacji nie jest jasne, czy podany odsetek odnosi się do liczby pacjentów, czy liczby zdarzeń.

6. Wyniki analizy klinicznej – populacja 6–11 lat

Analiza kliniczna obejmująca populację dzieci w wieku 6–11 lat została oparta o wyniki trzech badań klinicznych EMABRASE i ENTRUST oraz badania przedłużonego 661-116A, uwzględniającego pacjentów, którzy zakończyli leczenie w wymienionych badaniach pierwotnych EMBRACE i ENTRUST. Badania te nie obejmowały porównania z komparatorem. Niemniej są to prace, które zostały zaprojektowane jako badania uzupełniające szeroką bazę dowodową dla TEZ/IVA + IVA w populacji dorosłych i dzieci w wieku co najmniej 12 lat. W przypadku poszerzenia wskazania o populację pediatryczną agencje regulatorowe dopuszczają ekstrapolację wyników z wiarygodnych badań przeprowadzonych w starszej grupie wiekowej, pod warunkiem wykazania bezpieczeństwa w rozważanej grupie chorych [43, 44]. Zatem obie prace (EMABRASE i ENTRUST) należy uznać za wystarczające źródła dowodowe w analizowanej grupie wiekowej.

6.1. Wyniki analizy skuteczności klinicznej TEZ/IVA + IVA w populacji pacjentów F/F lub F/RF

6.1.1. Funkcja płuc

Indeks klirensu płuc

W badaniu EMBRACE u pacjentów przyjmujących terapię skojarzoną TEZ/IVA + IVA przez 8 tygodni wykazano istotną statystycznie poprawę wskaźnika $LCl_{2,5}$ w porównaniu do wartości początkowych (Tabela 52). Górna granica przedziału ufności wynosiła -0,29 i nie przekraczała predefiniowanego poziomu maksymalnego efektu PLC dla zmiany $LCl_{2,5}$ wynoszącego -0,1, co wskazuje na istotny efekt interwencji.

Dodatkowo poddano ocenie zmianę parametru $LCl_{5,0}$ (dodatkowy punkt końcowy). Podobnie jak w przypadku $LCl_{2,5}$, u pacjentów przyjmujących TEZ/IVA + IVA zaobserwowano istotną poprawę parametru w stosunku do wartości wyjściowej (Tabela 52).

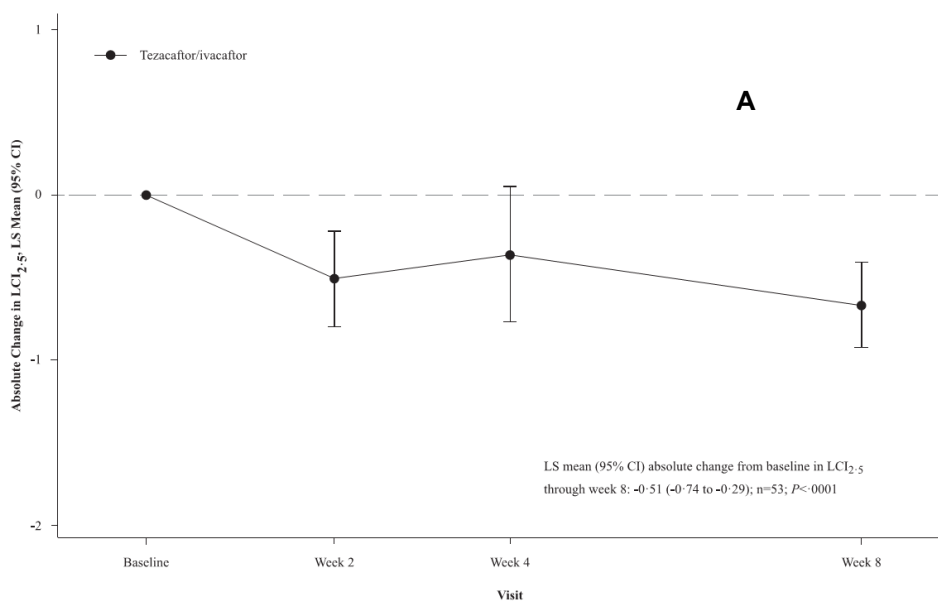
Korzystny efekt w odniesieniu do poprawy $LCl_{2,5}$ oraz $LCl_{5,0}$ obserwowano już w pierwszym pomiarze, po 2 tyg. terapii, efekt ten utrzymywał się w czasie przez cały okres 8-tygodniowej obserwacji (Wykres 17).

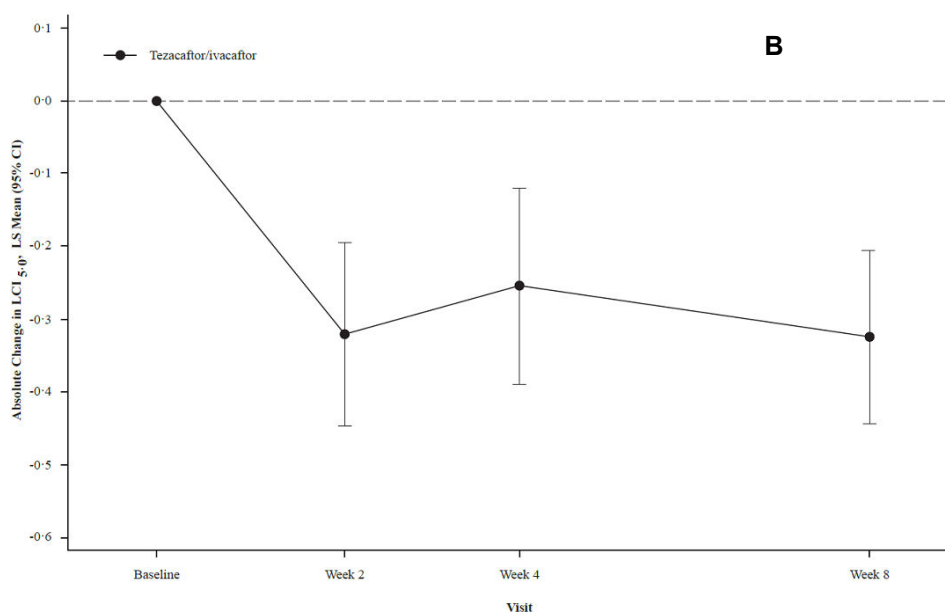
Analiza *post-hoc* przeprowadzona w ramach badania EMBRACE wskazuje, iż efekty terapii skojarzonej TEZ/IVA + IVA są spójne niezależnie od genotypu względem mutacji F508del (F/F lub F/RF; Tabela 52).

Tabela 52.
Bezwzględna zmiana LCI u pacjentów w wieku 6–11 obserwowana w badaniu EMBRACE

Punkt końcowy	Baseline		Okres obserwacji: 8 tyg.		
	N	Średnia (SD)	N	LSM/MD [95%CI] (SD)	p
Populacja ogólna F/F i F/RF					
LCl _{2,5}	54	9,56 (2,06)	53	LSM = -0,51 [-0,74; -0,29]	<0,0001
LCl _{5,0}	54	6,08 (1,02)	53	LSM = -0,30 [-0,39; -0,20]	<0,0001
Populacja F/F					
LCl _{2,5}	42	9,84 (2,17)	38	MD = -0,56 (1,14)	bd
LCl _{5,0}	42	6,21 (1,08)	38	MD = -0,26 (0,54)	bd
Populacja F/RF					
LCl _{2,5}	12	8,60 (1,30)	11	MD = -1,12 (1,07)	bd
LCl _{5,0}	12	5,63 (0,58)	11	MD = -0,53 (0,64)	bd

Wykres 17.
Bezwzględna zmiana LCl_{2,5} (wykres A) i LCl_{5,0} (wykres B) u pacjentów w wieku 6–11 lat obserwowana w badaniu EMBRACE [33]





Parametry spirometryczne

Pacjenci przyjmujący terapię TEZ/IVA + IVA przez 8 tygodni w ramach badania EMBRACE, pomimo wyjściowych wartości ppFEV₁ mieszczących się w granicach normy, uzyskali istotną poprawę tego parametru (Tabela 53). Poprawę obserwowano już w pierwszym pomiarze, po 2 tygodniach terapii. Efekt został utrzymany aż do ostatniej wizyty w 8 tygodniu. W badaniu ENTRUST również obserwowano nieznaczną poprawę wskaźnika ppFEV₁, jednak różnica względem *baseline* nie była istotna statystycznie (Tabela 53).

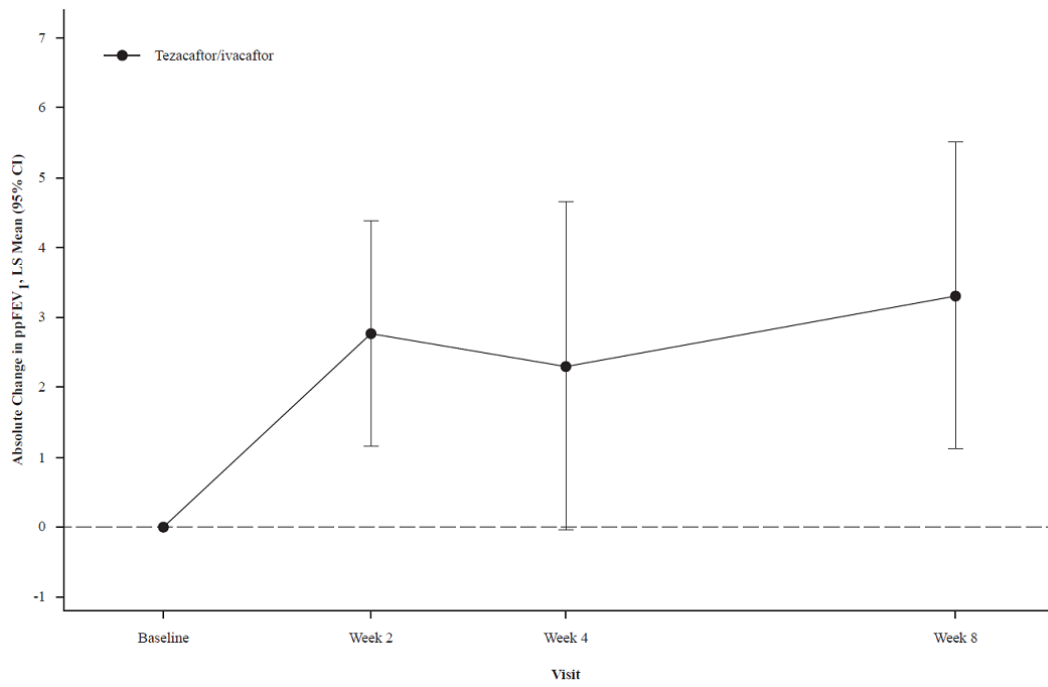
Analiza *post-hoc* przeprowadzona w ramach badania EMBRACE wskazuje, iż efekty terapii skojarzonej TEZ/IVA + IVA są spójne niezależnie od genotypu względem mutacji F508del (F/F lub F/RF; Tabela 53).

Tabela 53.
Bezwzględna zmiana ppFEV₁ [%] u pacjentów w wieku 6–11

Badanie	Baseline		Okres obserwacji: 8 tygodni			Okres obserwacji: 24 tygodni		
	N	Średnia (SD)	N	LSM/MD [95%CI] (SD)	p	N	LSM [95%CI]	p
Populacja ogólna F/F i F/RF								
EMBRACE Davies 2020	54	86,5 (12,9)	53	LSM = 2,8 [1,0; 4,6]	0,0024	-	-	-
ENTRUST Walker 2019	70	91,1 (12,3)	-	-	-	70	0,9 [-0,6; 2,3] ^a	bd
Populacja F/F								
EMBRACE Davies 2020	42	85,1 (12,9)	40	MD = 3,2 (8,9)	bd	-	-	-
Populacja F/RF								
EMBRACE Davies 2020	12	91,2 (12,4)	9	MD = 2,9 (7,1)	bd	-	-	-

a) procentowa zmiana względna: 1,4 [-0,4; 3,1].

Wykres 18.
Bezwzględna zmiana ppFEV1 [%] u pacjentów w wieku 6-11 lat obserwowana w badaniu EMBRACE [33]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.1.2. Stężenie chlorków w pocie

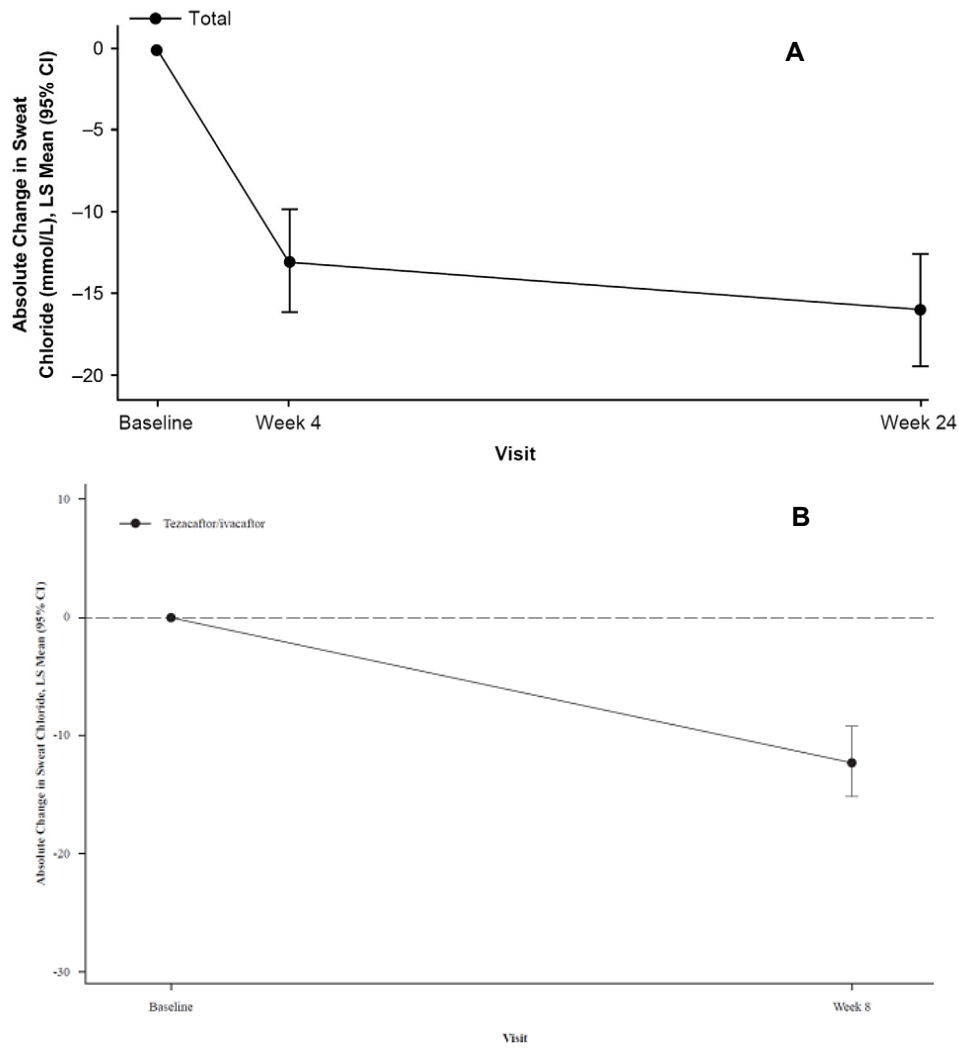
W obu analizowanych badaniach zaobserwowano istotny spadek stężenia chlorków w pocie u dzieci przyjmujących TEZ/IVA + IVA względem wartości wyjściowych. W badaniu EMBRACE, w 8-tygodniowym okresie obserwacji, spadek ten wynosił 12,3 mmol/l, z kolei w 24-tygodniowym okresie obserwacji w badaniu ENTRUST – 14,5 mmol/l. Obserwowane wyniki wskazują na uzyskanie poprawy funkcji białka CFTR już w pierwszych tygodniach terapii (Tabela 55, Wykres 22).

Analiza *post-hoc* przeprowadzona w ramach badania EMBRACE wskazuje, iż efekty terapii skojarzonej TEZ/IVA + IVA są spójne niezależnie od genotypu względem mutacji F508del (F/F lub F/RF; Tabela 55).

Tabela 55.
Bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie [mmol/l] u pacjentów w wieku 6–11

Badanie	Baseline		Okres obserwacji: 8 tyg.			Okres obserwacji: 24 tyg.		
	N	Średnia (SD)	N	LSM/MD [95%CI] (SD)	p	N	LSM [95%CI]	p
Populacja ogólna F/F i F/RF								
EMBRACE Davies 2020	51	99,2 (19,5)	48	LSM = -12,3 [-15,3; -9,3]	<0,0001	-	-	-
ENTRUST Walker 2019	64	99,1 (19,2)	-	-	-	61	-14,5 [-17,4; -11,6]	bd
Populacja F/F								
EMBRACE Davies 2020	39	107,1 (6,5)	38	MD = -12,9 (9,3)	bd	-	-	-
Populacja F/RF								
EMBRACE Davies 2020	12	73,5 (25,2)	10	MD = -10,9 (14,0)	bd	-	-	-

Wykres 22.
Bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie u pacjentów w wieku 6-11 lat obserwowana w badaniach ENTRUST [38] (A) oraz EMBRACE (B) [33]



[REDACTED]

[REDACTED]

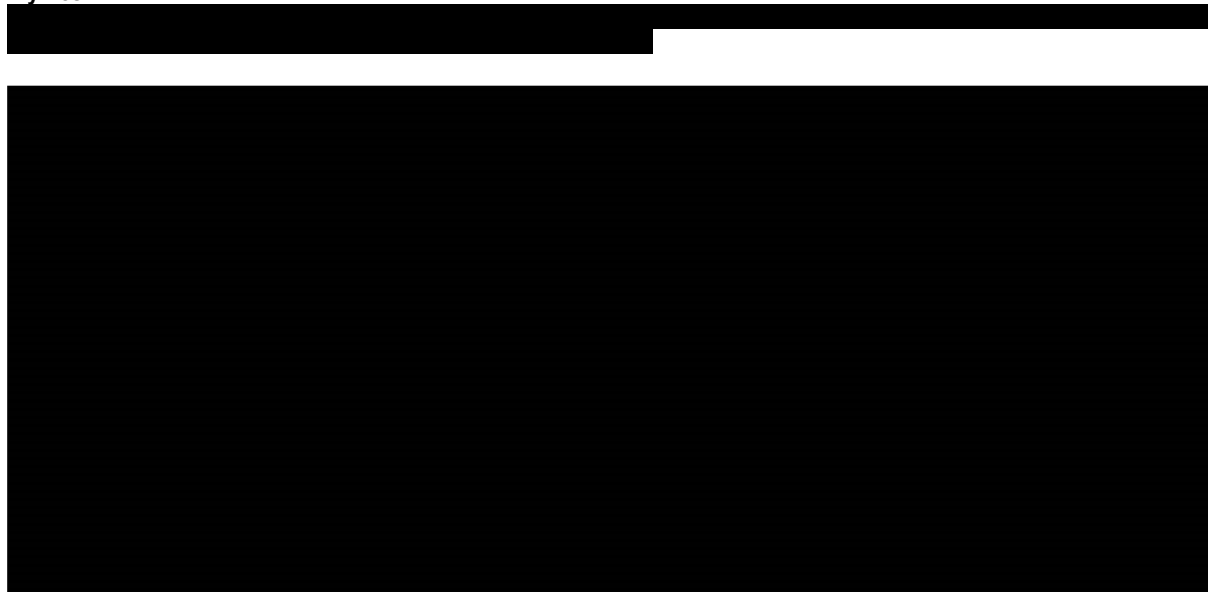
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Wykres 23.**Wykres 24.****6.1.3. Jakość życia**

Objawy oddechowe u dzieci włączonych do badań EMBRACE oraz ENTRUST nie były bardzo uciążliwe nawet przed rozpoczęciem terapii (dość wysokie wartości średniej oceny jakości życia w domenie oddechowej w *baseline*) co świadczy o niskim ich nasileniu. Pomimo to, zarówno w badaniu EMBRACE, jak i ENTRUST zaobserwowano liczbowy wzrost średniej oceny jakości życia pod koniec okresu obserwacji (Tabela 57, Wykres 25). W przypadku drugiego badania, w którym terapię przyjmowano przez okres 24 tygodni, różnica w porównaniu do wartości początkowych

osiągnęła istotność statystyczną (Tabela 57). Zmiana obserwowana w badaniach nie była klinicznie istotna.

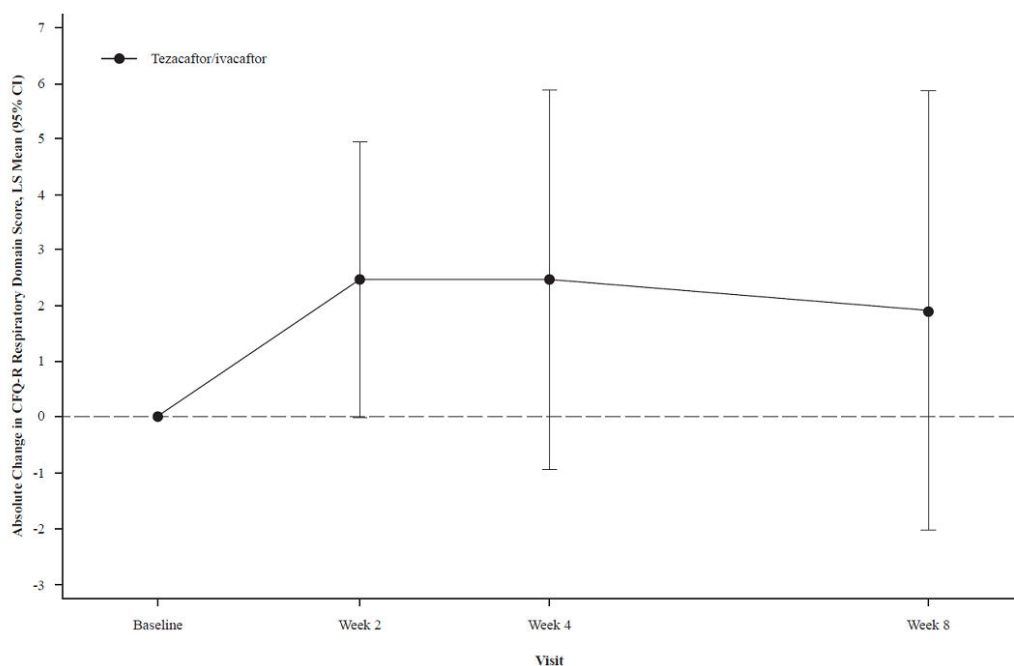
Analiza *post-hoc* przeprowadzona w ramach badania EMBRACE wskazuje, iż efekty terapii skojarzonej TEZ/IVA + IVA są spójne niezależnie od genotypu względem mutacji F508del (F/F lub F/RF; Tabela 57).

Tabela 57.
Bezwzględna zmiana średniej oceny jakości życia w domenie oddechowej (CFQ-R) u pacjentów w wieku 6-11 lat

Badanie	Baseline		Okres obserwacji: 8 tyg.			Okres obserwacji: 24 tyg.		
	N	średnia (SD)	N	LSM/MD [95%CI] (SD)	p	N	LSM [95%CI]	p
Populacja ogólna F/F i F/RF								
EMBRACE Davies 2020	54	84,6 (11,4) ^a	54	LSM = 2,3 [-0,1; 4,6] ^a	0,0546	-	-	-
ENTRUST Walker 2019	70	81,8 (13,8)	-	-	-	70	3,4 [1,4; 5,5]	bd
Populacja F/F								
EMBRACE Davies 2020	42	85,3 (9,7) ^a	42	MD = 2,0 (12,0) ^a	bd	-	-	-
	40	87,1 (13,0) ^b	40	MD = -0,5 (14,6) ^b	bd	-	-	-
Populacja F/RF								
EMBRACE Davies 2020	12	81,9 (16,2) ^a	11	MD = 1,5 (24,9) ^a	bd	-	-	-
	12	86,6 (19,3) ^b	11	MD = 0,0 (29,6) ^b	bd	-	-	-

a) Wersja kwestionariusza dla dzieci; b) Wersja kwestionariusza dla dorosłych

Wykres 25.
Bezwzględna zmiana oceny jakości życia w domenie oddechowej (CFQ-R) u pacjentów w wieku 6-11 lat obserwowana w badaniu EMBRACE [33]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

6.1.4. BMI, masa ciała, wzrost

W obu badaniach oceniających skuteczność terapii skojarzonej TEZ/IVA + IVA w populacji pediatrycznej, parametry wzrostu nie odbiegały znacznie od norm dla danego wieku zarówno przed, jak i po rozpoczęciu terapii (Tabela 59). Nie zaobserwowano aby interwencja istotnie wpływała na analizowane parametry.

Analiza *post-hoc* przeprowadzona w ramach badania EMBRACE wskazuje, iż efekty terapii skojarzonej TEZ/IVA + IVA są spójne niezależnie od genotypu względem mutacji F508del (F/F lub F/RF; Tabela 59).

Tabela 59.
Bezwzględna zmiana parametrów wzrostu (BMI, masa ciała, wzrost) i odpowiadającym im wskaźników Z-score u pacjentów w wieku 6-11 lat

Populacja (genotyp)	Badanie	Baseline		Okres obserwacji: 8 tyg.		Okres obserwacji: 24 tyg.	
		N	Średnia (SD)	N	MD (SD)	N	LSM [95%CI]
BMI [kg/m²]							
Ogółem (F/F i F/RF)	EMBRACE Davies 2020	54	16,13 (1,66)	53	-0,04 (0,43)	-	-
	ENTRUST Walker 2019	70	17,44 (2,69)	-	-	67	0,23 [0,06; 0,40]
F/F	EMBRACE Davies 2020	42	15,96 (1,53)	42	-0,06 (0,41)	-	-
F/RF	EMBRACE Davies 2020	12	16,74 (2,00)	11	0,05 (0,49)	-	-
Wskaźnik Z-score BMI							
Ogółem (F/F i F/RF)	EMBRACE Davies 2020	54	-0,25 (0,85)	53	-0,08 (0,27)	-	-
	ENTRUST Walker 2019	70	0,37 (0,9)	-	-	67	-0,03 [-0,1; 0,04]

Populacja (genotyp)	Badanie	Baseline		Okres obserwacji: 8 tyg.		Okres obserwacji: 24 tyg.	
		N	Średnia (SD)	N	MD (SD)	N	LSM [95%CI]
F/F	EMBRACE Davies 2020	42	-0,33 (0,88)	42	-0,09 (0,26)	-	-
F/RF	EMBRACE Davies 2020	12	0,02 (0,70)	11	-0,01 (0,29)	-	-
Masa ciała [kg]							
Ogółem (F/F i F/RF)	EMBRACE Davies 2020	54	28,9 (6,7)	53	0,3 (0,8)	-	-
	ENTRUST Walker 2019	70	30,7 (10,0)	-	-	67	1,7 [1,3; 2,0]
F/F	EMBRACE Davies 2020	42	28,4 (6,0)	42	0,3 (0,8)	-	-
F/RF	EMBRACE Davies 2020	12	30,8 (8,5)	11	0,6 (0,8)	-	-
Wskaźnik Z-score masy ciała							
Ogółem (F/F i F/RF)	EMBRACE Davies 2020	54	-0,28 (0,72)	53	-0,04 (0,17)	-	-
	ENTRUST Walker 2019	70	0,2 (0,94)	-	-	67	0 [-0,05; 0,05]
F/F	EMBRACE Davies 2020	42	-0,36 (0,73)	42	-0,06 (0,16)	-	-
F/RF	EMBRACE Davies 2020	12	0,03 (0,62)	11	0,04 (0,19)	-	-
Wzrost [cm]							
Ogółem (F/F i F/RF)	EMBRACE Davies 2020	54	133,1 (11,9)	53	0,9 (0,7)	-	-
	ENTRUST Walker 2019	70	131,0 (13,0)	-	-	67	2,7 [2,4; 2,9]
F/F	EMBRACE Davies 2020	42	132,7 (11,9)	42	0,8 (0,7)	-	-
F/RF	EMBRACE Davies 2020	12	134,4 (12,0)	11	1,2 (0,8)	-	-
Wskaźnik Z-score wzrostu							
Ogółem (F/F i F/RF)	EMBRACE Davies 2020	54	-0,13 (0,96)	53	0,01 (0,13)	-	-
	ENTRUST Walker 2019	70	-0,07 (0,98)	-	-	67	0 [-0,05; 0,05]
F/F	EMBRACE Davies 2020	42	-0,18 (1,05)	42	0,00 (0,13)	-	-
F/RF	EMBRACE Davies 2020	12	0,08 (0,53)	11	0,07 (0,15)	-	-

Wyniki analizy długoterminowej



[Redacted header text]

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

[Redacted footer text]

[Redacted header text]

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

[Redacted header text]

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

6.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa TEZ/IVA + IVA w populacji pacjentów F/F lub F/RF

6.2.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

Wyniki analizy bezpieczeństwa badań pierwotnych

Terapia skojarzona TEZ/IVA + IVA była dobrze tolerowana w populacji dzieci w wieku 6–11 lat. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. *Treatment Emergent Adverse Events*) raportowane były u 76% pacjentów badania EMBRACE i 93% pacjentów badania ENTRUST, jednak w zdecydowanej większości miały charakter łagodny lub umiarkowany (Tabela 61).

W 24-tygodniowym okresie obserwacji (badanie ENTRUST), ciężkich zdarzeń niepożądanych doświadczyło 9% leczonych, żadne z nich nie zostało uznane za zagrażające życiu. Jeden pacjent zakończył udział w badaniu z powodu TEAE, natomiast w przypadku 4 (6%) konieczna była przerwa w leczeniu. TEAE uznane zostało za związane z terapią w przypadku 1 osoby (Tabela 61).

W 8-tygodniowym okresie obserwacji (badanie EMBRACE) nie zaobserwowano zdarzeń o charakterze ciężkim ani zagrażających życiu, żadne ze zdarzeń nie było również przyczyną przerwania terapii czy zgonu. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono TEAE związanych z terapią (Tabela 61).

Tabela 61.
TEAE raportowane u pacjentów w wieku 6–11 lat przyjmujących TEZ/IVA + IVA

Punkt końcowy	EMBRACE Davies 2020 Raport NCT03559062 N = 54; OI: 8 tyg.	ENTRUST Walker 2019 Raport NCT02953314 N = 70; OI: 24 tyg.	Badanie 661-116A Dane od Zamawiającego	
	n (%)	n (%)	n (%)	Częstość zdarzeń/ 100 pacjento-lat
TEAE ogółem				
AE ogółem	41 (75,9)	65 (92,9)	██████	██████
SAE	0 (0)	6 (8,6) ^a	██████	██████
SAE związane z leczeniem	██████	██████	██████	██████
AE prowadzące do przerwania terapii	0 (0)	1 (1,4)	██████	██████
AE prowadzące do przerwy w terapii	0 (0)	4 (5,7) ^b	██████	██████

Punkt końcowy	EMBRACE	ENTRUST	Badanie 661-116A	
	Davies 2020 Raport NCT03559062 N = 54; OI: 8 tyg.	Walker 2019 Raport NCT02953314 N = 70; OI: 24 tyg.	Dane od Zamawiającego	
	n (%)	n (%)	n (%)	Częstość zdarzeń/ 100 pacjento-lat
AE stopnia 3/4				
AE prowadzące do zgonu	0 (0)	0 (0)		
AE w zależności od najwyższego stopnia związku z terapią				
AE związane z terapią	0 (0)	1 (1,4)		
AE potencjalnie związane z terapią	10 (18,5)	18 (25,7)		
AE prawdopodobnie niezwiązane z terapią	10 (18,5)	25 (35,7)		
AE niezwiązane z terapią	21 (38,9)	21 (30,0)		
AE w zależności od największego stopnia ciężkości				
AE łagodne	29 (53,7)	34 (48,6)		
AE umiarkowane	10 (18,5)	28 (40,0)		
AE poważne	2 (3,7)	3 (4,3)		
AE zagrażające życiu	0 (0)	0 (0)		

OI – okres interwencji; przedstawione zdarzenia obejmują TEAE - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment Emergent Adverse Events*)

a) ciężkie TEAE występujące u co najmniej 2 pacjentów: zaostrzenie płucne związane z CF – 2/70 (2,9%).

b) TEAE prowadzące do przerwy w terapii uznane za związane lub potencjalnie związane z terapią: wzrost poziomu CPK (n=1), wzrost poziomu ALT, AST, fosfatazy kreatyninowej, γ-glutamylotranspeptydazy (n=1).

6.2.2. Szczegółowe zdarzenia niepożądane

Częstość występowania szczegółowych zdarzeń niepożądanych (raportowanych u ≥5% pacjentów) przedstawiono poniżej (Tabela 62).

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych, występujących u ponad 10% pacjentów, w wieku 6–11 lat poddawanych terapii skojarzonej TEZ/IVA + IVA przez 8 tyg. w ramach badania EMBRACE należały: kaszel (15%), kaszel produktywny (13%) oraz ból głowy (15%). U pacjentów przyjmujących leczenie przez okres 24 tygodni (badanie ENTRUST), najczęściej raportowano: kaszel (36%), infekcyjne zaostrzenie płucne związane z CF (23%), gorączka (19%), ból brzucha (14%), niedrożność nosa (14%), katar (10%) oraz wymioty (10%).

Tabela 62.

Szczegółowe TEAE raportowane u ≥5% pacjentów populacji dzieci w wieku 6–11 lat przyjmujących TEZ/IVA + IVA

Punkt końcowy	EMBRACE	ENTRUST
	Davies 2020 Raport NCT03559062 N = 54; OI: 8 tyg. [n (%)]	Walker 2019 Raport NCT02953314 N = 70; OI: 24 tyg. [n (%)]
Kaszel	8 (14,8)	25 (35,7)
Ból głowy	8 (14,8)	6 (8,6)

Punkt końcowy	EMBRACE Davies 2020 Raport NCT03559062 N = 54; OI: 8 tyg. [n (%)]	ENTRUST Walker 2019 Raport NCT02953314 N = 70; OI: 24 tyg. [n (%)]
Kaszel produktywny	7 (13,0)	6 (8,6)
Zapalenie nosogardzieli	5 (9,3)	6 (8,6)
Nieżyt żołądka i jelit	4 (7,4)	bd
Wymioty	4 (7,4)	7 (10,0)
Infekcyjne zaostrzenie płucne związane z CF	3 (5,6)	16 (22,9)
Ból brzucha	3 (5,6)	10 (14,3)
Niedrożność nosa	3 (5,6)	10 (14,3)
Gorączka	bd	13 (18,6)
Katar	3 (5,6)	7 (10,0)
Podwyższony poziom ALT lub AST	1 (1,9)	6 (8,6)
Ból jamy ustnogiardłowej	bd	6 (8,6)
Zapalenie górnych dróg oddechowych	bd	6 (8,6)
Infekcja ucha	bd	5 (7,1)
Ból górnej części brzucha	bd	5 (7,1)
Grypa	bd	5 (7,1)
Wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych	bd	4 (5,7)

OI – okres interwencji; TEAE - Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment Emergent Adverse Events*).

6.2.3. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

Oddechowe AE specjalnego zainteresowania wystąpiły u niskiego odsetka (3%) pacjentów przyjmujących TEZ/IVA + IVA w ramach badania ENTRUST (Tabela 63). U żadnego z pacjentów zdarzenia te nie miały poważnego charakteru i nie prowadziły do przerwania terapii. W obu przypadkach zdarzenia raportowane były jako uczucie ucisku w klatce piersiowej. W badaniu EMBRACE u żadnego z pacjentów nie wystąpiły oddechowe zdarzenia specjalnego zainteresowania (Tabela 63).

Tabela 63.
Oddechowe AE specjalnego zainteresowania raportowane u pacjentów w wieku 6–11 lat przyjmujących TEZ/IVA + IVA

Punkt końcowy	EMBRACE Davies 2020 Raport NCT03559062 N=54; OI: 8 tyg. [n (%)]	ENTRUST Walker 2019 Raport NCT02953314 N=70; OI: 24 tyg. [n (%)]
Ogółem	0 (0)	2 (2,9) ^a
Łagodne	0 (0)	1 (1,4)
Umiarkowane	0 (0)	1 (1,4)
Poważne / ciężkie	0 (0)	0 (0)
Prowadzące do zaprzestania leczenia	0 (0)	0 (0)

OI – okres interwencji; TEAE - Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment Emergent Adverse Events*);

a) Oddechowe TEAE raportowane jako ucisk w klatce piersiowej (zaburzenia oddychania).

6.2.4. Nieprawidłowości laboratoryjne

Wśród dzieci w wieku 6–11 lat, przyjmujących TEZ/IVA + IVA, wzrost poziomu enzymów wątrobowych >3 GGN występował rzadko – u 6% pacjentów badania EMBRACE oraz 10% badania ENTRUST (Tabela 64). Tylko w 1 przypadku (pacjent, u którego w przeszłości raportowano wzrost poziomu enzymów wątrobowych) nieprawidłowość ta prowadziła do tymczasowego przerwania terapii. Dodatkowo u 1 pacjenta badania EMBRACE i 6 pacjentów badania ENTRUST zakwalifikowano podwyższenie poziomu ALT jako TEAE (Tabela 62). Zdarzenia te miały łagodny charakter i nie prowadziły do przerwania terapii.

W obu badaniach nie obserwowano wzrostu ALT lub AST $>3x$ GGN, którym towarzyszyłby wzrost poziomu bilirubiny całkowitej $>2x$ GGN.

Tabela 64.
Nieprawidłowości laboratoryjne raportowane w populacji dzieci w wieku 6–11 lat przyjmujących TEZ/IVA + IVA

Punkt końcowy		EMBRACE Davies 2020 N = 54; OI: 8 tyg. [n (%)]	ENTRUST Walker 2019; N = 70; OI: 24 tyg. [n (%)]
ALT lub AST	$>3x$ GGN; $\leq 5x$ GGN	3 (5,6) ^a	4 (5,7)
	$>5x$ GGN; $\leq 8x$ GGN	0 (0)	2 (2,9)
	$>8x$ GGN; $\leq 20x$ GGN	0 (0)	1 (1,4) ^b
	$>20x$ GGN	0 (0)	0 (0)
Bilirubina całkowita	$>1,5x$ GGN	0 (0)	0 (0)
ALT lub AST $>3x$ GGN oraz bilirubina całkowita >2 GGN		0 (0)	0 (0)

GGN – górna granica normy; a) żaden z pacjentów nie przerwał terapii z powodu wzrostu poziomu ALT lub AST; b) u 1 dziecka, u którego raportowano wzrost poziomu enzymów wątrobowych w wywiadzie, wystąpił bezobjawowy wzrost AST i ALT >8 GGN. Poziom enzymów wątrobowych wrócił do normy po przerwaniu terapii; terapię wznowiono.

7. Analiza efektywności i bezpieczeństwa TEZ/IVA + IVA w rzeczywistej praktyce klinicznej

W pracy **Robinson 2020a** przedstawiono wyniki skuteczności terapii TEZ/IVA + IVA pacjentów leczonych w klinice CF w Edynburgu w Szkocji. W klinice leczonych TEZ/IVA + IVA było 50 pacjentów, spośród których 6 otrzymywało wcześniej LUM/IVA. W subpopulacji pacjentów nieleczonych wcześniej modulatorami CFTR, po rozpoczęciu terapii TEZ/IVA + IVA, obserwowano poprawę parametru ppFEV₁ oraz ppFVC w czasie. Analiza danych CFQ-R wskazuje dodatkowo, że u części pacjentów nastąpiła poprawa wyników w każdej z domen kwestionariusza, z największą poprawą w domenach: zdrowie fizyczne, witalność oraz w domenie oddechowej (o ponad 20 punktów). Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 10% pacjentów, 1 pacjent zaprzestał terapii z powodu zaburzeń czynności wątroby [7].

Tabela 65.
Skuteczność TEZ/IVA + IVA w rzeczywistej praktyce klinicznej na podstawie badania Robinson 2020a [7]

Punkt końcowy	Okres obserwacji: 1 mies.		Okres obserwacji: 3 mies.	
	N	Wynik	N	Wynik
Bezwzględna zmiana ppFEV ₁ względem <i>baseline</i> [%]	24	1,9	12	4,9
Bezwzględna zmiana ppFVC względem <i>baseline</i> [%]	24	3,4	12	5,3
Poprawa wyniku CFQ-R w każdej z domen względem <i>baseline</i>	bd	u 19 pacjentów	bd	u 5 pacjentów
AE ogółem	bd	-	bd	10%
Zaprzestanie stosowania terapii	bd	-	bd	1 pacjent

8. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania TEZ/IVA+IVA opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA);
- WHO *Uppsala Monitoring Centre (VigiBase)*.

Nie zidentyfikowano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa terapii TEZ/IVA+IVA na stronach internetowych URPL, EMA, FDA, MHRA. Agencja EMA klasyfikuje preparat Symkevi jako lek sierocy objęty dodatkowym monitoringiem (symbol czarnego trójkąta).

Według danych pozyskanych z bazy *VigiBase* (zarządzanej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 110 państw członkowskich, od czasu kiedy terapia TEZ/IVA (preparat Symkevi/Symdeko) została udostępniona dla pacjenta (rok 2016) odnotowano 4470 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jej zastosowaniu. Najczęściej raportowano epizody należące do grupy infekcji i infestacji, zaburzeń układu oddechowego oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (Tabela 66) [45].

Globalne zestawienia danych dotyczących bezpieczeństwa terapii przygotowywane są w oparciu o system MedDRA i zabezpieczone przed wielokrotnym raportowaniem tego samego przypadku [45].

Tabela 66.
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu terapii skojarzonej TEZ/IVA+IVA (stan na 15.01.2021 r.)

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu	
	WHO	
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2016	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	17	
Zaburzenia serca	20	
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	159	
Zaburzenia słuchu i błędnika	22	
Zaburzenia endokrynologiczne	3	
Zaburzenia wzroku/oka	42	
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	547	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	639	

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
	WHO
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	52
Zaburzenia układu immunologicznego	35
Infekcje i infestacje	1757
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	217
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	477
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	117
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	69
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	12
Zaburzenia układu nerwowego	504
Ciąża, poród i warunki okołoporodowe	8
Problemy z produktem	5
Zaburzenia psychiczne	190
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	48
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	39
Zaburzenia układu oddechowego	702
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	178
Okoliczności społeczne	30
Procedury chirurgiczne i medyczne	642
Zaburzenia naczyniowe	29

9. Wyniki opracowań wtórnych

W wyniku pierwotnego przeszukania systematycznego odnaleziono 5 opracowań wtórnych, których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa TEZ/IVA + IVA w populacji pacjentów z CF. W ramach przeszukania aktualizacyjnego odnaleziono dodatkowo 5 przeglądów systematycznych oraz 1 przegląd będący aktualizacją publikacji włączonej w pierwotnym przeszukaniu spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy. Charakterystykę oraz najważniejsze wnioski z wyników włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 67). Odnalezione opracowania poddano ocenie metodologicznej, posługując się skalą AMSTAR II, szczegółową ocenę prac zaprezentowano w aneksie (Aneks D.3).

Tabela 67
Charakterystyka i najważniejsze wnioski z włączonych przeglądów systematycznych

Badanie	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań dla TEZ/IVA/ N pts	Punkty końcowe	Wnioski
Dagenais 2021 [12]	<p>Populacja docelowa: pacjenci z CF</p> <p>Przeszukane bazy: MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Web of Science Core Collection</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: badania obserwacyjne, serie przypadków, opisy pojedynczych przypadków</p> <p>Analiza danych: jakościowa</p> <p>Ocena w skali AMSTAR II: niska</p>	Modulatory CFTR: IVA, LUM/IVA, TEZ/IVA, ELE/TEZ/IVA	5 badań kohortowych i 2 opisy przypadków / 169	Bezpieczeństwo	Doświadczenia ze stosowania modulatorów CFTR (w tym również TEZ/IVA) w rzeczywistej praktyce klinicznej wskazują na ogólnie zbliżony profil bezpieczeństwa z tym raportowanym w kontrolowanych badaniach klinicznych. Niemniej docierają sygnały o możliwych zaburzeniach ze strony zdrowia psychicznego i neuropoznawczych AE raportowanych dla wszystkich 4 ocenianych leków. Systematyczne podejście do monitorowania zdarzeń niepożądanych u osób z CF leczonych modulatorami CFTR w warunkach rzeczywistych jest konieczne, aby pomóc lepiej poznać ich bezpieczeństwo, a także zidentyfikować cechy pacjentów, które mogą być związane z wyższym ryzykiem niektórych AE.
Southern 2020 [13, 46]	<p>AKTUALIZACJA PRZEGLĄDU SOUTHERN 2018 [46]</p> <p>Populacja docelowa: pacjenci z CF z co najmniej jedną mutacją klasy II</p> <p>Przeszukane bazy: Cochrane Cystic F brosis; Genetic Disorders Cystic F brosis Trials Register</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT</p> <p>Analiza danych: ilościowa i jakościowa</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: wysoka</p>	TEZ/IVA + IVA 4-fenylomaślan 8-cyklopientylo-, 3-dipropyloksantyna N6022 FDL169 cavosonstat LUM LUM/IVA ELE/TEZ/IVA VX-659/TEZ/IVA	2/522	Przeżycie, jakość życia, pomiar fizjologiczny funkcji płuc, bezpieczeństwo, hospitalizacje, frekwencja w szkole/pracy, dodatkowa antybiotykoterapia, stężenie chlorków w pocie, pomiar radiologiczny choroby płuc, stan odżywienia i wzrost, obecność patogenów oddechowych	Terapia skojarzona TEZ/IVA + IVA korzystnie wpływa na jakość życia pacjentów z CF. W porównaniu z PLC średnia różnica wyniku w domenie oddechowej CFQ-R wynosiła: LSMD [95% CI] = 5,10 [3,20; 7,00] dla 24 tyg. obserwacji. Podobnie funkcja płuc, w 24 tyg. obserwacji, uległa istotnej poprawie w porównaniu z PLC, różnica pomiędzy interwencjami dla względnej zmiany ppFEV ₁ wynosiła 6,80% [5,30%; 8,30%] oraz 4,00% [3,10%; 4,90%] dla zmiany bezwzględnej. Stosowanie terapii skojarzonej TEZ/IVA + IVA przyczyniło się ponadto do wydłużenia czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia płucnego w porównaniu z PLC: HR = 0,64 [0,46; 0,89]. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi był kaszel i zaostrzenia płucne. Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Jakość dowodów naukowych określono jako umiarkowana. Dane dotyczą populacji F/F.
Guerra 2020 [10]	<p>Populacja docelowa: pacjenci z CF</p> <p>Przeszukane bazy: MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Central Register of Controlled Trials</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: brak ograniczeń</p> <p>Analiza danych: jakościowa</p>	Modulatory CFTR	5/bd	bd	Celem przeglądu była identyfikacja dowodów naukowych dla IVA (w monoterapii i połączeniu z innymi lekami) od badań przedklinicznych po badania post-marketingowe. Zidentyfikowane badania kliniczne wskazują na skuteczność terapii TEZ/IVA + IVA u pacjentów z CF. TEZ/IVA jest lekiem dobrze tolerowanym, o potencjalnie korzystniejszym profilu bezpieczeństwa od LUM/IVA ze względu na rzadziej raportowane zdarzenia niepożądane związane z układem oddechowym.

Badanie	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań dla TEZ/IVA/ N pts	Punkty końcowe	Wnioski
Ocena w skali AMSTAR II: krytycznie niska					
Gramegna 2020 [9]	Populacja docelowa: pacjenci z CF Przeszukane bazy: MEDLINE (PubMed), EMBASE, The Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, dodatkowo przeszukano listy referencji Metodyka badań włączonych do przeglądu: badania kliniczne fazy 2 i 3 Analiza danych: jakościowa Ocena w skali AMSTAR II: krytycznie niska	Modulatory CFTR	7/1396	Pierwszorzędowy i drugorzędowe punkty końcowe badania, AE, przerwanie terapii z powodu AE	Celem przeglądu była identyfikacja doniesień naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa modulatorów białka CFTR w leczeniu pacjentów z CF. Modulatory białka CFTR, w tym TEZ/IVA, skutecznie poprawiają funkcje oddechowe pacjentów z CF i charakteryzują się korzystnym profilem bezpieczeństwa.
Johnson 2020 [11]	Populacja docelowa: pacjenci z CF i przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok Przeszukane bazy: PubMed Metodyka badań włączonych do przeglądu: bd Analiza danych: jakościowa Ocena w skali AMSTAR II: krytycznie niska	Poszukiwano dowodów dla różnych terapii stosowanych u pacjentów z CF: roztwór soli, miejscowe steroidy, antybiotyki, modulatory CFTR, terapia chirurgiczna	0/0	bd	Celem przeglądu była identyfikacja terapii lekowych i chirurgicznych obecnie stosowanych w przewlekłym zapaleniu błony śluzowej nosa i zatok u pacjentów z CF. W wyniku przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono badań odnoszących się do ocenianej interwencji (TEZ/IVA + IVA).
Bailey 2020 [8]	Populacja docelowa: pacjenci z CF Przeszukane bazy: MEDLINE (Ovid), EMBASE, CINAHL (EBSCO) Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Analiza danych: jakościowa Ocena w skali AMSTAR II: niska	TEZ/IVA + IVA LUM/IVA IVA ELE/TEZ/IVA	1/510	Parametry antropometryczne, skład ciała	U pacjentów z CF w wieku 12–20 lat, z genotypem F/F, nie obserwowano wpływu terapii TEZ/IVA + IVA na zmianę BMI z-score w porównaniu z PLC w 24 tyg. obserwacji. Niemniej nie można było określić wyjściowego stanu odżywienia pacjentów pediatrycznych. We włączonej pracy nie opisano wpływu leczenia na skład ciała uczestników, ani roli diety na oceniany punkt końcowy.
Lee 2020 [47]	Populacja docelowa: pacjenci z CF i przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych	Modulatory CFTR	0/0	bd	Założeniem przeglądu była ocena skuteczności modulatorów białka CFTR w leczeniu pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych w przebiegu CF. W wyniku przeprowadzonego

Badanie	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań dla TEZ/IVA/ N pts	Punkty końcowe	Wnioski
	<p>Przeszukane bazy: NCBI</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: bd (uwzględniono opisy przypadków)</p> <p>Analiza danych: jakościowa</p> <p>Ocena w skali AMSTAR II: krytycznie niska</p>				przeszukania nie odnaleziono badań odnoszących się do ocenianej interwencji (TEZ/IVA + IVA).
Habib 2019 [48]	<p>Populacja docelowa: pacjenci z CF</p> <p>Przeszukane bazy: MEDLINE, EMBASE, ACP Journal Club, Cochrane Central Register for Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane Methodology Register (CMR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment (HTA), and NHS Economic Evaluation Database (NHSEED)</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT</p> <p>Analiza danych: ilościowa i jakościowa</p> <p>Ocena w skali AMSTAR II: krytycznie niska</p>	<p>TEZ/IVA + IVA vs PLC</p> <p>Ataluren vs PLC</p> <p>IVA vs PLC</p> <p>LUM vs PLC</p> <p>LUM/IVA vs PLC</p> <p>TEZ vs PLC</p>	2/694	<p>Zmiana ppFEV₁, liczba zaostrzeń płucnych, liczba hospitalizacji z powodu zaostrzeń płucnych, jakość życia, stan odżywienia (BMI, masa ciała), bezpieczeństwo</p>	<p>Analiza dotyczy pacjentów ≥12 r.ż. homozygotycznych pod względem mutacji <i>F508del</i>. Terapia skojarzona TEZ/IVA + IVA przyczynia się w tej populacji do istotnej poprawy wartości parametru ppFEV₁ w porównaniu z PLC: MD [95% CI] = 3,99% [3,18%; 4,80%]. Ponadto TEZ/IVA + IVA zmniejsza szansę wystąpienia zaostrzeń płucnych względem PLC: OR = 0,61 [0,42; 0,90] oraz liczbę zaostrzeń wymagających hospitalizacji: iloraz wskaźników częstości = 0,53 [0,34; 0,82]. Wykazano również istotną statystycznie i klinicznie różnicę pomiędzy TEZ/IVA + IVA a PLC w odniesieniu do wyniku w domenie oddechowej CFQ-R. Terapia TEZ/IVA + IVA nie przyczyniała się do istotnej poprawy BMI względem PLC. Terapia modulatorami CFTR była dobrze tolerowana. Efekt terapeutyczny TEZ/IVA + IVA odnoszący się do poprawy parametrów ppFEV₁ i zaostrzeń płucnych był zbliżony z terapią LUM/IVA, niemniej terapia TEZ/IVA + IVA jest bezpieczniejsza i prowadzi do większej poprawy jakości życia w domenie oddechowej.</p>
Karant 2019 [49]	<p>Populacja docelowa: pacjenci z CF i przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych</p> <p>Przeszukane bazy: Cochrane Cystic Fibrosis Register</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT i quasi-RCT</p> <p>Analiza danych: brak (do przeglądu nie włączono żadnego badania)</p> <p>Ocena w skali AMSTAR II:</p>	<p>Poszukiwano dowodów dla różnych terapii stosowanych u pacjentów z CF: roztwór soli, kortykosteroidy, antybiotyki, ibuprofen, modulatory CFTR (IVA, LUM, TEZ)</p>	0/0	<p>Jakość życia, nawrót choroby, zdarzenia niepożądane, czas trwania odpowiedzi na leczenie, zmiany w badaniach endoskopowych nosa, zmiana wyniku Lund-Mackay, ocena funkcji płuc, stan odżywienia</p>	<p>Celem przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych interwencji u pacjentów z CF i przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych. W wyniku przeglądu baz informacji medycznej zidentyfikowano 47 badań, z których żadne nie spełniało kryteriów włączenia.</p>

Badanie	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań dla TEZ/IVA/ N pts	Punkty końcowe	Wnioski
					odstąpiono od oceny AMSTAR, gdyż do przeglądu nie włączono żadnego badania, tym samym nie jest możliwe przeprowadzenie oceny
Takyar 2019 [50]	Populacja docelowa: pacjenci z CF Przeszukane bazy: EMBASE, MEDLINE, Cochrane Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Analiza danych: ilościowa Ocena w skali AMSTAR II: krytycznie niska	TEZ/IVA + IVA vs PLC IVA vs PLC LUM vs PLC Ataluren vs PLC LUM/IVA vs PLC	2/bd	Liczba zaostrzeń płucnych	Stosowanie modulatorów białka CFTR korzystnie wpływa na zmniejszenie liczby zaostrzeń płucnych w przebiegu choroby. Wyniki metaanalizy sieciowej (NMA) wskazują, że terapia TEZ/IVA + IVA wiąże się z numerycznie większą redukcją zaostrzeń płucnych w porównaniu z PLC (iloraz wskaźników częstości): 0,63 [0,38; 1,00]. Na podstawie analizy SUCRA określono, że wielkość korzyści klinicznej w odniesieniu do zmniejszenia częstości zaostrzeń jest największa dla terapii IVA, następnie TEZ/IVA + IVA i kolejno Atalurem, PLC, LUM/IVA i LUM.

10. Wnioski końcowe

Terapia skojarzona TEZ/IVA z IVA w porównaniu z PLC przyczynia się do uzyskania korzyści w obrębie wielu punktów końcowych dotyczących skuteczności odnoszących się do kluczowych celów leczenia CF, w tym:

- poprawy czynności płuc,
- zmniejszenia ryzyka zaostrzeń płucnych,
- poprawy jakości życia.

10.1. Populacja F/F (dorośli i dzieci ≥ 12 r.ż.)

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że terapia skojarzona TEZ/IVA + IVA w porównaniu z PLC (dodane do najlepszej terapii wspomagającej) u pacjentów ≥ 12 r.ż. z CF i genotypem F/F prowadzi do uzyskania znaczącej korzyści klinicznej. W porównaniu z aktualnym standardem postępowania (w badaniach jako: PLC+BSC) stosowanie TEZ/IVA + IVA, przez okres 24 tyg., pozwala uzyskać poprawę funkcji płuc, mierzoną średnią zmianą ppFEV₁. Na podstawie dodatkowego 96-tygodniowego okresu obserwacji wnioskuje się, że uzyskany efekt terapeutyczny TEZ/IVA + IVA utrzymuje się w czasie. Ponadto stosowanie TEZ/IVA + IVA w porównaniu z PLC redukuje częstość zaostrzeń objawów płucnych ogółem, jak i zaostrzeń wymagających hospitalizacji i/lub antybiotykoterapii i.v. Również w tym przypadku można wnioskować, że obserwowany efekt TEZ/IVA + IVA utrzymuje się długoterminowo.

Stosowanie TEZ/IVA + IVA przyczynia się do istotnej statystycznie poprawy jakości życia. W badaniu głównym wykazano, że jakość życia, mierzona zmianą wyniku w domenie oddechowej CFQ-R, u chorych leczonych TEZ/IVA + IVA uległa istotnej statystycznie i klinicznie poprawie względem efektu uzyskanego w grupie PLC. Pozytywny efekt terapeutyczny TEZ/IVA + IVA utrzymywał się w czasie. Istotną klinicznie poprawę (MCID ≥ 4 pkt) uzyskano u ponad połowy chorych leczonych TEZ/IVA + IVA, co również stanowiło wynik znamienne lepszy niż uzyskany w grupie PLC. U pacjentów leczonych TEZ/IVA + IVA znamienne statystycznie w porównaniu z PLC była również redukcja stężenia chlorków w pocie, świadcząca o poprawie funkcji białka CFTR. Nie obserwowano natomiast istotnych różnic w odniesieniu do zmiany BMI czy masy ciała.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że terapia TEZ/IVA + IVA w populacji pacjentów z CF z genotypem F/F charakteryzuje się porównywalnym z PLC profilem bezpieczeństwa. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy TEZ/IVA + IVA a PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym również zdarzeń ciężkich. Większość zdarzeń miało charakter łagodny lub umiarkowany. Nie obserwowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. W badaniu głównym do najczęściej raportowanych (u $\geq 15\%$ w którejkolwiek z grup) zdarzeń niepożądanych

należały: infekcyjne zaostrzenia płucne, kaszel, ból głowy, zwiększenie ilości płwociny oraz zapalenie nosogardzieli, przy czym dwa pierwsze zdarzenia, odpowiadające nasileniu objawów CF, występowały numerycznie rzadziej w grupie badanej. Spośród ciężkich zdarzeń najczęściej występowały infekcyjne zaostrzenia płucne. Długoterminowa analiza bezpieczeństwa TEZ/IVA + IVA stosowanych niezależnie od genotypu pacjentów potwierdziła wyniki uzyskane w ramach podstawowego badania klinicznego. Większość zdarzeń niepożądanych miało łagodne lub umiarkowane nasilenie i było zgodnych z objawami CF lub znanym profilem bezpieczeństwa TEZ/IVA.

Tabela 68.
Podsumowanie najważniejszych wyników analizy skuteczności dla porównania TEZ/IVA + IVA vs PLC w populacji F/F

Punkt końcowy	Miara efektu [95% CI]
Ocena skuteczności	
Bezwzględna zmiana ppFEV ₁ [%] w stosunku do <i>baseline</i>	LSMD = 4,0 [3,1; 4,8]
Względna zmiana ppFEV ₁ [%] w stosunku do <i>baseline</i>	LSMD = 6,8 [5,3; 8,3]
Częstość zaostrzeń płucnych ogółem	Iloraz wskaźników częstości 0,65 [0,48; 0,88]
Częstość zaostrzeń wymagających hospitalizacji i/lub antybiotykoterapii i.v.	Iloraz wskaźników częstości 0,53 [0,34; 0,82]
Czas do pierwszego zaostrzenia płucnego	HR = 0,64 [0,46; 0,88]
Jakość życia: bezwzględna zmiana wyniku w domenie oddechowej CFQ-R	LSMD = 5,1 [3,2; 7,0] ^a
Odsetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą jakości życia mierzoną zwiększeniem wyniku CFQ-R w domenie oddechowej ≥4 pkt.	RR = 1,44 [1,17; 1,77]; NNT = 7 [5; 15]
Bezwzględna zmiana BMI [kg/m ²] w stosunku do <i>baseline</i>	LSMD = 0,06 [-0,08; 0,19]
Bezwzględna zmiana stężenia chlorków [mmol/l] w pocie w stosunku do <i>baseline</i>	LSMD = -10,1 [-11,4; -8,8] ^a
Ocena bezpieczeństwa	
AE ogółem	RR = 0,95 [0,91; 1,0003]
AE związane z leczeniem	RR = 1,00 [0,74; 1,34]
AE stopnia 3 / 4	RR = 0,78 [0,46; 1,32]
SAE ogółem	RR = 0,68 [0,45; 1,03]
SAE związane z leczeniem	RR = 1,71 [0,41; 7,09]
AE prowadzące do przerwania terapii	RR = 0,90 [0,33; 2,44]
AE prowadzące do zgonu	0 vs 0
AE: infekcyjne zaostrzenie płucne	RR = 0,80 [0,63; 1,03]
SAE: infekcyjne zaostrzenie płucne	RR = 0,74 [0,45; 1,23]

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść TEZ/IVA + IVA, kolorem żółtym brak IS różnic pomiędzy TEZ/IVA + IVA vs PLC.

a) Parametry były oceniane po wcześniejszym przerwaniu hierarchii testowania

10.2. Populacja F/RF (dorośli i dzieci ≥12 r.ż.)

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że terapia skojarzona TEZ/IVA + IVA w porównaniu z PLC (dodane do najlepszej terapii wspomagającej) u pacjentów ≥12 r.ż. z CF i genotypem F/RF prowadzi do

uzyskania znaczącej korzyści klinicznej. W porównaniu z aktualnym standardem postępowania (w badaniach jako: PLC+BSC) stosowanie TEZ/IVA + IVA, przez okres 8 tyg., pozwala uzyskać znaczącą poprawę funkcji płuc, mierzoną średnią zmianą ppFEV₁. Na podstawie dodatkowego 96-tygodniowego okresu obserwacji wnioskuje się, że uzyskany efekt terapeutyczny TEZ/IVA + IVA utrzymuje się w czasie.

Stosowanie TEZ/IVA + IVA w porównaniu z PLC u pacjentów z CF i genotypem F/RF prowadzi do istotnej statystycznie poprawy jakości życia, mierzonej zmianą wyniku w domenie oddechowej CFQ-R. Obserwowana różnica była znacząca, ponad dwukrotnie przewyższająca wartość uznaną za istotną klinicznie, a pozytywny efekt terapeutyczny TEZ/IVA + IVA utrzymywał się długoterminowo. Istotną klinicznie poprawę uzyskano u większości chorych leczonych TEZ/IVA + IVA, co również stanowiło wynik znamienne lepszy niż uzyskany w grupie PLC.

W badaniu klinicznym nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy TEZ/IVA + IVA a PLC w odniesieniu do redukcji częstości zaostrzeń płucnych. Z uwagi na krótki okres obserwacji i spodziewaną małą liczbę zdarzeń, a co za tym idzie niewystarczającą czułość do wykazania istotności statystycznej pomiędzy grupami, częstość zaostrzeń płucnych w badaniu stanowiła eksploracyjny punkt końcowy. Niemniej jednak, u pacjentów leczonych TEZ/IVA + IVA w populacji F/RF, zaostrzenia płucne występowały numerycznie rzadziej niż u chorych przyjmujących PLC. Niska częstość zaostrzeń płucnych u pacjentów leczonych TEZ/IVA + IVA utrzymywała się długoterminowo. Terapia TEZ/IVA + IVA przyczyniała się ponadto do znamiennej statystycznie w porównaniu z PLC redukcji stężenia chlorków w pocie, świadczącej o poprawie funkcji białka CFTR. Nie obserwowano natomiast istotnych różnic w odniesieniu do zmiany BMI.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że terapia TEZ/IVA + IVA w populacji pacjentów z CF z genotypem F/RF, w 8-tygodniowym okresie obserwacji, charakteryzuje się porównywalnym z PLC profilem bezpieczeństwa. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy TEZ/IVA + IVA a PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym również zdarzeń ciężkich. Większość zdarzeń miała charakter łagodny lub umiarkowany. Nie obserwowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. Do najczęściej raportowanych (u $\geq 15\%$ w którejkolwiek z grup) zdarzeń niepożądanych należały: infekcyjne zaostrzenia płucne i kaszel. Spośród ciężkich zdarzeń najczęściej występowały infekcyjne zaostrzenia płucne. Profil bezpieczeństwa obserwowany w głównym, 8-tygodniowym, badaniu klinicznym został potwierdzony w długoterminowej, 96-tygodniowej, obserwacji.

Tabela 69.
Podsumowanie najważniejszych wyników analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania TEZ/IVA + IVA vs PLC w populacji F/RF

Punkt końcowy	Miara efektu [95% CI]
Ocena skuteczności	
Bezwzględna zmiana ppFEV ₁ [%] w stosunku do wartości wyjściowych	LSMD = 6,8 [5,7; 7,8]
Względna zmiana ppFEV ₁ [%] w stosunku do wartości wyjściowych	LSMD = 11,4 [9,6; 13,2]

Punkt końcowy	Miara efektu [95% CI]
Częstość zaostrzeń płucnych ogółem	Iloraz wskaźników częstości: 0,54 [0,26; 1,13]
Jakość życia: bezwzględna zmiana wyniku w domenie oddechowej CFQ-R	LSMD = 11,1 [8,7; 13,6]
Odsetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą jakości życia mierzoną zwiększeniem wyniku CFQ-R w domenie oddechowej ≥4 pkt	RR = 1,98 [1,55; 2,54]; NNT = 4 [3; 5]
Bezwzględna zmiana BMI [kg/m ²] w stosunku do <i>baseline</i>	0,34 vs 0,18 (NS)
Bezwzględna zmiana stężenia chlorków [mmol/l] w pocie w stosunku do <i>baseline</i>	LSMD = -9,5 [-11,7; -7,3]
Ocena bezpieczeństwa	
AE ogółem	RR = 0,93 [0,82; 1,05]
AE związane z leczeniem	RR = 0,97 [0,65; 1,45]
AE stopnia 3 / 4	RR = 0,44 [0,14; 1,41]
SAE ogółem	RR = 0,57 [0,25; 1,32]
SAE związane z leczeniem	RR = 0,20 [0,01; 4,13]
AE prowadzące do przerwania terapii	RR = 0,33 [0,01; 8,12]
AE prowadzące do zgonu	0 vs 0
AE: infekcyjne zaostrzenie płucne	RR = 0,68 [0,41; 1,13]
SAE: infekcyjne zaostrzenie płucne	RR = 0,50 [0,15; 1,63]

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść TEZ/IVA + IVA, kolorem żółtym brak IS różnic pomiędzy TEZ/IVA + IVA vs PLC.

10.3. Populacja F/F i F/RF (dzieci 6–11 lat)

Wyniki 8-tygodniowego badania wskazują, że terapia TEZ/IVA + IVA stosowana u dzieci w wieku 6–11 lat z CF o genotypie F/F lub F/RF prowadzi do uzyskania istotnej korzyści klinicznej w odniesieniu do poprawy wskaźnika LCI świadczącej o naprawie drobnych zmian i uszkodzeń płuc mogących występować już u małych dzieci z CF. Wyjściowe wskaźniki ppFEV₁ w badanej populacji mieściły się w zakresie normy, pomimo tego w badaniach w wyniku leczenia TEZ/IVA + IVA obserwowano poprawę tego parametru w stosunku do wartości początkowych, w jednym osiągając próg istotności statystycznej. Zachowana funkcja płuc w tej grupie chorych przekłada się również na wysokie wyjściowe wyniki dotyczące jakości życia oceniane w domenie oddechowej kwestionariusza CFQ-R. Niemniej w wyniku leczenia TEZ/IVA + IVA w obu badaniach obserwowano poprawę wyniku w domenie oddechowej CFQ-R względem wartości wyjściowych, osiągając istotność statystyczną w 24-tygodniowym okresie obserwacji. Terapia TEZ/IVA + IVA przyczyniała się ponadto do znamiennej statystycznie (względem wartości wyjściowej) redukcji stężenia chlorków w pocie, świadczącej o poprawie funkcji białka CFTR. Nie obserwowano natomiast istotnych różnic w odniesieniu do parametrów antropometrycznych. Na podstawie dodatkowego 96-tygodniowego okresu obserwacji wnioskuje się, że efekt terapeutyczny TEZ/IVA + IVA uzyskany w badaniach pierwotnych utrzymuje się długoterminowo.

Bezpieczeństwo TEZ/IVA + IVA w populacji dzieci w wieku 6–11 lat było spójne z dobrze scharakteryzowanym bezpieczeństwem obserwowanym w populacji pacjentów ≥12 r.ż. Większość zdarzeń niepożądanych miało łagodne lub umiarkowane nasilenie, zdarzenia o charakterze ciężkim raportowano u nieznacznego odsetka dzieci, z których żadne nie stanowiło zagrożenia życia. Najczęściej występujące AE odzwierciedlały typową manifestację CF w tej grupie wiekowej – obejmowały głównie kaszel, produktywny kaszel i infekcyjne zaostrzenia płucne związane z przebiegiem CF, ale również ból głowy, gorączkę, niedrożność nosa, ból brzucha. Profil bezpieczeństwa obserwowany w głównych badaniach klinicznych został potwierdzony w długoterminowej, 96-tygodniowej, obserwacji.

Tabela 70.

Podsumowanie najważniejszych wyników analizy skuteczności i bezpieczeństwa TEZ/IVA + IVA w populacji dzieci 6–11 lat (populacja F/F i F/RF)

Punkt końcowy	Miara efektu [95% CI] (SD)	
Ocena skuteczności		
Bezwzględna zmiana LCI _{2,5} w 8-tygodniowym okresie obserwacji w stosunku do wartości wyjściowych	LSM = -0,51 [-0,74; -0,29]; p<0,0001 ^a	
Bezwzględna zmiana LCI _{5,0} w 8-tygodniowym okresie obserwacji w stosunku do wartości wyjściowych	LSM = -0,30 [-0,39; -0,20]; p<0,0001	
Bezwzględna zmiana ppFEV ₁ [%] w 8-tygodniowym okresie obserwacji w stosunku do wartości wyjściowych	LSM = 2,8 [1,0; 4,6]; p = 0,0024	
Bezwzględna zmiana ppFEV ₁ [%] w 24-tygodniowym okresie obserwacji w stosunku do wartości wyjściowych	LSM = 0,9 [-0,6; 2,3]; bd	
Jakość życia: bezwzględna zmiana wyniku w domenie oddechowej CFQ-R (wersja dla dzieci) w 8-tygodniowym okresie obserwacji w stosunku do wartości wyjściowych	LSM = 2,3 [-0,1; 4,6]; p = 0,0546	
Jakość życia: bezwzględna zmiana wyniku w domenie oddechowej CFQ-R (wersja dla dzieci) w 24-tygodniowym okresie obserwacji w stosunku do wartości wyjściowych	LSM = 3,4 [1,4; 5,5]; bd	
Bezwzględna zmiana stężenia chlorków [mmol/l] w pocie w 8 tyg. obserwacji w stosunku do wartości wyjściowych	LSM = -12,3 [-15,3; -9,3]; p<0,0001	
Bezwzględna zmiana stężenia chlorków [mmol/l] w pocie w 24 tyg. obserwacji w stosunku do wartości wyjściowych	LSM = -14,5 [-17,4; -11,6]; bd	
Bezwzględna zmiana BMI wskaźnik z-score w 8 tyg. obserwacji w stosunku do wartości wyjściowych	MD = -0,08 (0,27); bd	
Bezwzględna zmiana BMI wskaźnik z-score w 24 tyg. obserwacji w stosunku do wartości wyjściowych	LSM = -0,03 [-0,1; 0,04]; bd	
Ocena bezpieczeństwa		
	8 tyg. (N = 54)	24 tyg. (N = 70)
AE ogółem	75,9%	92,9%
AE związane z leczeniem	0%	1,4%
SAE ogółem	0%	8,6%
AE prowadzące do przerwania terapii	0%	5,7%
AE zagrażające życiu	0%	0%

Punkt końcowy	Miara efektu [95% CI] (SD)	
AE prowadzące do zgonu	0%	0%

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki względem wartości wyjściowej, kolorem żółtym brak IS różnic względem wartości wyjściowej.

a) Uzyskany efekt uznano za istotny w oparciu o porównanie z predefiniowanym maksymalnym efektem PLC wyznaczonym na podstawie danych historycznych.

11. Ograniczenia

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

1. W badaniach głównych kryteria włączenia zakładały udział pacjentów, u których ppFEV₁ podczas skriningu mieściła się w granicach 40–90%, ponadto nie uwzględniono chorych, którzy doświadczali zaostrzeń płucnych w ciągu 28 dni przed badaniem, a więc populacja jest węższa niż wnioskowana. Należy mieć na uwadze, iż do analizy włączono najlepsze dostępne dane dla ocenianej interwencji. Dodatkowo wyniki analizy w podgrupach wskazują, że ostatecznie w badaniach uczestniczyła niewielka liczba pacjentów, których wyjściowa ppFEV₁ była mniejsza niż 40%. W podgrupie tej, zarówno w populacji F/F, jak i F/RF, wykazano korzyść kliniczną terapii TEZ/IVA + IVA. Zidentyfikowano również badanie RWD (Robinson 2020b [51]), przeprowadzone w populacji dorosłych z ppFEV₁ <40%. Badanie to nie zostało włączone do analizy, z uwagi na brak informacji o wcześniejszym leczeniu modulatorami CFTR, niemniej jego wyniki potwierdzają, że terapia TEZ/IVA + IVA u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby przynosi korzyści kliniczne, w szczególności w kontekście zmniejszenia ryzyka wystąpienia zaostrzenia płucnego.
2. W populacji F/RF wyniki dla porównania TEZ/IVA + IVA pochodzą z badania, w którym okres obserwacji był stosunkowo krótki, wynoszący 8 tygodni. Krótki okres obserwacji ograniczał możliwość oceny niektórych punktów końcowych, dla których zmiany mogą być widoczne dopiero w dłuższej obserwacji, w szczególności częstości zaostrzeń płucnych oraz zmiany BMI / masy ciała. Niemniej dostępne są dane dla dodatkowego, 96-tygodniowego, okresu obserwacji, w którym obserwowano utrzymywanie się efektów z pierwotnego badania w czasie.
3. Dane dla długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą z badania jednoramiennego.
4. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TEZ/IVA + IVA w terapii chorych w wieku 6–11 lat możliwa była jedynie na podstawie randomizowanego badania EMBRACE, w którym nie dokonano porównania z bardzo małą liczebnościowo grupą kontrolną (randomizacja w stosunku 4:1; grupa kontrolna została zastosowana wyłącznie w celu zachowania zaślepienia) oraz na podstawie eksperymentalnego badania jednoramiennego ENTRUST. Należy mieć jednak na uwadze, iż CF jest chorobą rzadką, a liczebność chorych na CF w tak wąskiej grupie wiekowej może być znacznie ograniczona. Z tego powodu niemożliwe również było przeprowadzenie dwóch oddzielnych badań specyficznych dla genotypów F/F i F/RF. W celu potwierdzenia, że uzyskana poprawa w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (LCI_{2,5}) względem wartości wyjściowej jest istotna klinicznie w badaniu EMBRACE dokonano porównania z wynikiem PLC uzyskanym w innym badaniu przeprowadzonym w populacji z CF w tej samej grupie wiekowej. Ponadto należy mieć na uwadze, że w przypadku poszerzania wskazania o populację pediatryczną agencje regulatorowe

dopuszczają ekstrapolację wyników z wiarygodnych badań przeprowadzonych w starszej grupie wiekowej, pod warunkiem wykazania bezpieczeństwa w rozważanej grupie chorych [43, 44]. Zatem obie prace (EMABRASE i ENTRUST) należy uznać za wystarczające źródła dowodowe w analizowanej grupie wiekowej.

5. W badaniach przeprowadzonych w populacji dzieci w wieku 6–11 lat mogli uczestniczyć pacjenci leczeni już wcześniej modulatorami CFTR. Z uwagi, iż obecnie żaden z leków należących do modulatorów CFTR nie jest objęty finansowaniem w przedmiotowej populacji chorych, leki te nie są stosowane w rzeczywistej praktyce w Polsce. Należy jednak podkreślić, że w badaniu EMBRACE wcześniejszą terapię modulatorami CFTR stosował marginalny odsetek pacjentów (4%). W badaniu ENTRUST nie podano informacji na temat liczby pacjentów stosujących uprzednio terapię tymi lekami. Niemniej w obu próbach klinicznych uczestnictwo pacjentów leczonych wcześniej lekami z grupy modulatorów CFTR mogło być możliwe wyłącznie po przejściu 28-tygodniowego okresu wymywania. Wydaje się mało prawdopodobne, że stosowanie wcześniejszej terapii modulatorami CFTR mogło mieć wpływ na osiągnięte efekty leczenia TEZ/IVA + IVA.
6. Pierwszorzędowy i niektóre drugorzędowe punkty końcowe w badaniu EXPAND zostały przedstawione w postaci średniej wyniku uzyskanego w 4. i 8. tygodniu badania. W raporcie EMA przedstawiono informację, że wynik uzyskany w analizie *post hoc* dla pierwszorzędowego punktu końcowego uwzględniającej wyłącznie rezultat z 8. tygodnia jest zgodny z wynikiem przedstawionym w badaniu [15].
7. Część wyników badań głównych EVOLVE i EXPAND nie została opublikowana w pełnym tekście i z tego powodu przedstawiono dane z publikacji EMA, FDA oraz raportów publikowanych na stronie *clinicaltrials.gov*. Należy mieć jednak na uwadze, iż są to dane wysokiej jakości i z tego powodu nie zostały uznane za mniej wiarygodne.
8. Wyniki badania VX-103 zostały opublikowane wyłącznie w postaci raportu ze strony *clinicaltrials.gov*, z tego względu dostępne były ograniczone informacje, w szczególności dotyczące metodyki badania i charakterystyki pacjentów, a przez to niemożliwa było rzetelna ocena jego wiarygodności.
9. Badanie RWD zostało opublikowane jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.

12. Dyskusja

CF jest nieuleczalną chorobą przewlekłą o podłożu genetycznym, której nieunikniony postęp w sposób istotny wpływa na jakość życia pacjenta oraz prowadzi do jego przedwczesnej śmierci. CF jest chorobą ogólnoustrojową o różnorodnej, zindywidualizowanej ekspresji klinicznej. Jej przyczyną są mutacje genu kodującego białko tworzące kanał chlorkowy w błonie komórkowej (CFTR), co w konsekwencji prowadzi do zaburzenia czynności błony śluzowej nabłonka dróg oddechowych, przewodów trzustkowych, dróg żółciowych, jelit, nasieniowodów i gruczołów potowych. O jakości i długości życia chorych z CF zwykle decydują zmiany w układzie oddechowym [52], stąd jednym z podstawowych celów terapii CF jest zachowanie czynności płuc, przy jednoczesnym zmniejszeniu częstości zaostrzeń płucnych [53].

Produkt leczniczy Symkevi® (TEZ/IVA) to lek z grupy modulatorów CFTR pozwalających na zmianę przebiegu choroby. Został zarejestrowany w Europie i Stanach Zjednoczonych w roku 2018 w terapii dorosłych i dzieci od 12 r.ż., a w 2020 r. wskazanie to zostało poszerzone o populację dzieci w wieku 6–11 lat, lecz do tej pory nie jest on dostępny dla polskich pacjentów. Jego skuteczność w populacji dorosłych i dzieci w wieku od 12. roku życia z genotypem F/F oraz F/RF została potwierdzona w wiarygodnych badaniach klinicznych – zarówno II jak i III fazy, które zostały zaprezentowane w niniejszym przeglądzie systematycznym. Łącznie, randomizowane badania dla TEZ/IVA + IVA w danej populacji, z okresem obserwacji >1 miesiąca, objęły około 800 pacjentów. Pula dowodowa niniejszej analizy uwzględnia również wyniki jednoramiennego 96-tygodniowego badania przedłużonego, przedstawiającego dane dotyczące leczenia przedmiotową terapią ponad 1000 pacjentów. Dodatkowo w toku prac analiza kliniczna została uzupełniona o 2 badania eksperymentalne przeprowadzone w populacji dzieci w wieku 6–11 lat. W literaturze pojawiają się też pierwsze doniesienia z RWD. Niezależnie od konstrukcji badania, wykazuje się zdolność terapii TEZ/IVA + IVA do uzyskania kluczowych celów terapeutycznych leczenia CF, zarówno w populacji F/F jak i F/RF, w postaci: poprawy czynności płuc mierzonej wskaźnikiem ppFEV₁, zmniejszenia częstości zaostrzeń płucnych, w tym wymagających hospitalizacji i/lub antybiotykoterapii i.v., jak również poprawy jakości życia. Wspomniane korzyści kliniczne obserwowane są długoterminowo, do 120 tygodni, dostarczając tym samym dowodów na utrzymywanie się efektu w czasie, jak również dowodów na uzyskiwanie zbliżonego efektu u pacjentów, którzy przeszli z terapii PLC w pierwotnych badaniach klinicznych na terapię TEZ/IVA + IVA w ramach badania przedłużonego.

W głównych pracach włączonych do analizy klinicznej pierwszorzędownym punktem końcowym była ocena funkcji płuc mierzona na podstawie zmiany wskaźnika ppFEV₁ względem wartości wyjściowej. FEV₁ stanowi powszechnie wykorzystywany punkt końcowy w badaniach klinicznych chorób układu oddechowego, jak również w rzeczywistej praktyce. Parametr ten uważany jest za wiarygodny punkt końcowy o charakterze surogatu miar skuteczności klinicznej terapii, w tym przeżycia całkowitego.

Niskie wartości FEV₁ są bowiem silnie związane ze zwiększoną śmiertelnością i obniżoną jakością życia u pacjentów z CF [54–57]. Do tej pory, ze względu na mocno zindywidualizowaną postać kliniczną choroby, nie ustalono jednak minimalnej istotnej klinicznie różnicy (MCID) dla (pp)FEV₁. Zgodnie z raportem z warsztatów EMA (EMA/769571/2012) **jakakolwiek różnica pomiędzy aktywną terapią a PLC, która jest istotna statystycznie powinna zostać uznana za różnicę o potencjalnie klinicznie istotnym znaczeniu** [53]. EMA wskazuje także, że za istotny klinicznie efekt leczenia można uznać efekt odpowiadający średniej rocznej utracie (pp)FEV₁. W praktyce, w badaniach dla nowych opcji terapeutycznych, w tym modulatorów CFTR, kliniczne znaczenie mogą mieć już niewielkie wartości poprawy parametru ppFEV₁ na poziomie 1–3% [53, 58–60]. Ponadto przy ocenie skuteczności należy wziąć pod uwagę nie tylko krótkoterminową poprawę ppFEV₁, lecz również zmniejszenie tempa pogarszania się funkcji płuc w czasie [53].

Wyniki analizy klinicznej w oparciu o główne badania w planie badawczym (EVOLVE, EXPAND, EXTEND) wskazują, że terapia TEZ/IVA + IVA w populacji pacjentów z CF w wieku powyżej 12 lat prowadzi do istotnej statystycznie poprawy funkcji płuc względem PLC mierzonej na podstawie bezwzględnej zmiany wartości ppFEV₁. Różnica pomiędzy grupami wynosiła 4 punkty procentowe w populacji F/F i 6,8 punktów procentowych wśród pacjentów o lżejszym przebiegu choroby F/RF, można zatem uznać, że leczenie TEZ/IVA + IVA pozwala uzyskać istotny klinicznie efekt terapeutyczny dotyczący poprawy funkcji płuc, co stwierdzono również w raporcie EMA, opracowanym na potrzeby rejestracji produktu Symkevi® (EMA/CHMP/567306/2018) [15]. W dodatkowym, 96-tygodniowym, okresie obserwacji bezwzględna poprawa funkcji płuc względem wartości wyjściowej utrzymywała się na poziomie powyżej 3%, co również należy uznać za wynik istotny klinicznie. Efekt leczenia obserwowany był we wszystkich analizowanych podgrupach. W populacji F/F korzystny efekt terapii TEZ/IVA + IVA, przejawiający się istotnym spowolnieniem pogorszenia funkcji płuc w czasie w porównaniu z grupą pacjentów nieleczonych modulatorami CFTR, wykazano również w analizie *post-hoc*.

Leczenie TEZ/IVA + IVA w populacji F/F w porównaniu z PLC związane było również z istotnie mniejszą częstością zaostrzeń objawów płucnych, zaostrzeń prowadzących do hospitalizacji lub zastosowania antybiotykoterapii i.v., jak również z dłuższym czasem do wystąpienia pierwszego epizodu zaostrzenia. Podobnych różnic nie obserwowano co prawda w badaniu dla pacjentów F/RF należy jednak pamiętać, że okres leczenia, dla którego możliwe było porównanie przedmiotowej interwencji z PLC wynosił 8 tyg. i mógł nie być wystarczający, aby zaobserwować zmiany. Niemniej, estymowana roczna częstość zaostrzeń była numerycznie niższa w grupie TEZ/IVA + IVA względem PLC, a długoterminowa obserwacja w ramach badania jednoramiennego wskazuje, że estymowana częstość zdarzeń zmniejszyła się wraz z przejściem pacjentów z PLC na aktywne leczenie z 0,63 na 0,44 zdarzenia/rok.

Poprawa funkcji płuc i zmniejszenie częstości zaostrzeń jednoznacznie przekładają się na poprawę jakości życia u większości pacjentów. Wykazano istotną statystycznie oraz, co ważne, istotną klinicznie poprawę jakości życia wyrażoną zmianą wyniku w domenie oddechowej CFQ-R, a efekt ten

utrzymywał się w czasie wśród pacjentów poddanych terapii TEZ/IVA + IVA. Obserwowano także zmiany w innych domenach, jednak ze względu na brak wyznaczonej MCID dla tych obszarów, trudno jest jednoznacznie wnioskować o poprawie istotnej klinicznie.

W odniesieniu do pomiarów antropometrycznych, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy TEZ/IVA + IVA a PLC w odniesieniu do zmiany BMI czy masy ciała pacjentów. Niemniej w obu grupach obserwowano nieznaczny przyrost tych wartości. Należy jednak podkreślić, że wyjściowe BMI uczestników poszczególnych badań znajdowało się w granicach normy, u pacjentów nie było potrzeby większej korekty tych parametrów.

Zachowanie funkcji płuc jest głównym celem terapii CF. Pogorszenie funkcji płuc przejawiające się spadkiem wskaźników spirometrycznych obserwuje się często dopiero u starszych dzieci czy nastolatków, mniejsze dzieci często nie wykazują jeszcze zmian w badaniach spirometrycznych. Nie świadczy to jednak o tym, że u dzieci choroba płuc nie występuje. Już od najmłodszych lat u chorych na CF dochodzi do uszkodzeń w drobnych drogach oddechowych [61, 62]. W wielu badaniach wykazano użyteczność stosowania wskaźnika oczyszczania płuc, zwanego inaczej indeksem klirensu płuc (LCI) uzyskanego w teście wielokrotnego oddechu do oceny wczesnej choroby płuc w CF [63, 64]. LCI jest bardziej czuły niż ppFEV₁ w wykrywaniu choroby płuc u pacjentów ze względnie zachowaną czynnością tego narządu [61, 62]. Parametr ten został uznany przez EMA jako użyteczna miara oceny skuteczności terapii u pacjentów z wczesną chorobą płuc, w szczególności u dzieci w wieku powyżej 6 lat [53]. Wyniki uwzględnionych w analizie badań w grupie dzieci 6–11 lat potwierdziły, że subkliniczna choroba płuc występuje już u małych dzieci (wysoki średni LCI wyjściowo), zanim u pacjentów wystąpią objawy lub zanim zaburzenia czynności płuc można wykryć w badaniach spirometrycznych. Interwencja z użyciem TEZ/IVA + IVA już po 8 tygodniach terapii wykazała korzyść kliniczną w odniesieniu do poprawy wskaźnika LCI. Terapia powoduje istotnie lepszą poprawę LCI w porównaniu z predefiniowanym maksymalnym efektem PLC. Pomimo zachowanej funkcji płuc (ppFEV₁ mieszczący się w granicach normy) i braku znamiennego wpływu choroby na jakości życia tych młodych pacjentów, terapia TEZ/IVA + IVA przyczyniała się do uzyskania korzyści terapeutycznej również w tych obszarach. Biorąc pod uwagę powyższe rezultaty można stwierdzić, że terapia TEZ/IVA + IVA zastosowana już u dzieci w wieku co najmniej 6 lat przyczynia się do poprawy funkcji płuc i oferuje możliwość spowolnienia pogarszania się czynności płuc, która nieuchronnie pojawia się w czasie. Ponadto wyniki obu badań przeprowadzonych w populacji 6–11 lat pokazują, że TEZ/IVA + IVA skutecznie celuje w podstawowy defekt CFTR, który jest przyczyną mukowiscydozy, co przejawia się szybkim i trwałym zmniejszeniem stężenia chlorków w pocie, na poziomie zbliżonym z obserwowanym w populacji pacjentów powyżej 12 r.ż. Zgodnie z wynikami badania Rubin 2019, im młodszy wiek inicjacji leczenia modulatorami CFTR, tym większa przewidywalna korzyść kliniczna w odniesieniu do przeżycia całkowitego [65].

Kryteria włączenia do badań głównych analizy zakładały udział pacjentów, których ppFEV₁ mieściła się w zakresie 40–90%. Z kolei zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego terapię TEZ/IVA + IVA będzie można stosować niezależnie od stopnia zaawansowania choroby, również

u pacjentów ze znacznie ograniczoną funkcją płuc. Pomimo, iż w badaniach zakładano udział wyłącznie pacjentów z zachowaną funkcją płuc, to różnica w czasie pomiędzy skринingiem a rozpoczęciem badania spowodowała, że ostatecznie w badaniach uczestniczyła niewielka liczba pacjentów, których wyjściowa ppFEV₁ była mniejsza niż 40%. Analiza w podgrupach wykazała, że TEZ/IVA + IVA również w tej subpopulacji chorych prowadzi do istotnej statystycznie poprawy parametrów spirometrycznych.

Korzystny efekt terapeutyczny TEZ/IVA w połączeniu z IVA został potwierdzony w badaniach przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej. Kryteria włączenia do analizy spełniło 1 badanie RWD, którego wyniki wskazują na poprawę parametru ppFEV₁ w czasie, jak również potwierdzają pozytywy wpływ przedmiotowej terapii na jakość życia pacjentów. W toku przeszukania zidentyfikowano ponadto inne prace, które nie spełniły kryteriów włączenia do analizy, jednak ich wyniki warte są przedyskutowania.

Na szczególną uwagę zasługuje głównie badanie Robinson 2020b [51], które zostało przeprowadzone w populacji dorosłych w zaawansowanym stadium choroby płucnej (ppFEV₁ < 40%). Terapia TEZ/IVA + IVA przyjmowana przez okres do 15 miesięcy co prawda nie spowodowała poprawy parametrów spirometrycznych pacjentów, ale również nie doszło u nich do pogorszenia funkcji płuc (wskaźnik ppFEV₁ został zachowany na wyjściowym poziomie), obserwowano również istotne wydłużenie czasu do wystąpienia zaostrzenia płucnego. Raportowane wyniki mają niebagatelne znaczenie kliniczne. U pacjentów z krańcowo zaawansowaną chorobą płuc, istotnym postępowaniem terapeutycznym mającym na celu wydłużenie i poprawę jakości życia chorego jest przeszczepienie płuc [66, 67]. Niemniej w okresie oczekiwania na przeszczep, z powodu szybko postępującej choroby, umiera około 20–30% pacjentów [66]. Dane rejestru Poltransplant wskazują, że w roku ubiegłym w Polsce przeprowadzono 57 przeszczepów płuc (dla różnych wskazań), natomiast na liście oczekujących znajdowało się niemal 3-krotnie więcej pacjentów (140). Problem ten w bieżącym roku jest jeszcze większy, zgodnie z aktualnymi danymi z rejestru, do końca lipca 2020 roku przeprowadzono 33 przeszczepy płuc, a na liście oczekujących znajdowały się 153 osoby [68]. U chorych oczekujących na przeszczep utrzymanie lub zmniejszenie tempa pogarszania się funkcji płuc, możliwe do osiągnięcia dzięki terapii TEZ/IVA + IVA, zwiększa szansę na znalezienie odpowiedniego dawcy. Przeszczepienie płuc nie tylko wydłuża przeżycie chorych, lecz również daje możliwość do powrotu do pełnionych ról w społeczeństwie, w tym również podjęcie pracy zarobkowej [69].

Terapia TEZ/IVA + IVA charakteryzuje się zbliżonym z PLC profilem bezpieczeństwa. Większość raportowanych w badaniach klinicznych zdarzeń miało charakter łagodny lub umiarkowany. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zdarzenia ze strony układu oddechowego i pokarmowego. Profil bezpieczeństwa TEZ/IVA został potwierdzony w długoterminowej obserwacji. Większość zdarzeń było zgodnych z objawami CF lub znanym profilem bezpieczeństwa ocenianej terapii obserwowanym w badaniach klinicznych. Bezpieczeństwo TEZ/IVA + IVA w populacji

dzieci w wieku 6–11 lat było spójne z dobrze scharakteryzowanym bezpieczeństwem obserwowanym w populacji pacjentów ≥ 12 r.ż.

CF należy do grupy chorób rzadkich, jej przebieg jest progresywny, a charakter nieuleczalny. W Polsce obecnie jedyną opcją terapeutyczną dostępną dla przedmiotowej populacji pacjentów jest leczenie objawowe. Oceniana terapia TEZ/IVA + IVA stanowi niewątpliwą przełom w leczeniu chorych na CF oferując im skuteczne i bezpieczne leczenie ukierunkowane na przyczynę leżącą u podłoża choroby, dając odpowiedź na wysoce niezaspokojone potrzeby pacjentów z CF. Dostępne dowody naukowe wskazują na korzyści terapeutyczne TEZ/IVA + IVA w postaci szybkiej poprawy parametrów spirometrycznych płuc, jak również długoterminowego zachowania ich funkcji, co w efekcie wskazuje na zdolność analizowanej terapii do modyfikowania trajektorii przebiegu choroby. Potwierdzają to wyniki prac Lopez 2018a [70] i Lopez 2018b [71], w których przeprowadzono dożywnię symulację przeżycia pacjentów powyżej 12 r.ż. leczonych TEZ/IVA+IVA w porównaniu z pacjentami leczonymi BSC w oparciu o wyniki badań klinicznych EVOLVE i EXPAND. Wyniki modelowania wskazują, że terapia TEZ/IVA+IVA u pacjentów z CF o genotypie F/F może prowadzić do wydłużenia mediany przeżycia o 6,4 roku, a w przypadku chorych z CF o genotypie F/RF o 8,3 roku. Należy również podkreślić, że zastosowanie leczenia w młodszym wieku może dodatkowo wydłużyć estymowaną długość życia.

13. Zestawienie weryfikacyjne

Tabela 71.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r. dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona
§ 2.		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 2.3.2 Aneks B.1	Str. 22 Str. 138
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
Opis problemu zdrowotnego	Dokument ADP Rozdz. 2	Dokument APD Str. 9
Opis technologii opcjonalnych	Dokument ADP Rozdz. 6	Dokument APD Str. 55
Przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 3 Aneks B.1	Str. 26 Str. 138
Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2	Str. 19
Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 9	Str. 106
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 2.2 Aneks C	Str. 19 Str. 143
Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 2.2 Aneks C	Str. 19 Str. 143
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdz. 2.2.1	Str. 19
Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 3	Str. 26
Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks B.1	Str. 138
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 3.1	Str. 26
Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdz. 4 Aneks C	Str. 30 Str. 143
Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 4	Str. 43
Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Dokument ADP: Rozdz. 6 AK: Rozdz. 6	Dokument: APD: Str. 55 AK: Str. 86
§ 4.4		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	n/a	n/a

14. Bibliografia

1. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (20.3.2017).
2. (2021) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074>.
3. Higgins J, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. (2019) Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)*. Cochrane Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
4. Formularz do oceny badań jednoramiennych zaproponowanych przez NICE (Appendix 4 Quality of case series form.). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3>.
5. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:j4008.
6. Flume PA, Biner RF, Downey DG, Brown C, Jain M, Fischer R, De Boeck K, Sawicki GS, Chang P, Paz-Diaz H, Rubin JL, Yang Y, Hu X, Pasta DJ, Millar SJ, i in. (2021) Long-term safety and efficacy of tezacaftor–ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years or older who are homozygous or heterozygous for Phe508del CFTR (EXTEND): an open-label extension study. *The Lancet Respiratory Medicine* S2213260020305105.
7. Robinson NJ, McMullan C, Berwick A, Robertson J, McIntosh L, McCabe D. (2020) CFTR modulators in the real world: an observational study of patient response to tezacaftor/ivacaftor therapy [P218]. *Journal of Cystic Fibrosis* 19S2:118.
8. Bailey J, Rozga M, McDonald CM, Bowser EK, Farnham K, Mangus M, Padula L, Porco K, Alvarez JA. (2020) Effect of CFTR Modulators on Anthropometric Parameters in Individuals with Cystic Fibrosis: An Evidence Analysis Center Systematic Review. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* S2212267220303014.
9. Gramegna A, Contarini M, Aliberti S, Casciaro R, Blasi F, Castellani C. (2020) From Ivacaftor to Triple Combination: A Systematic Review of Efficacy and Safety of CFTR Modulators in People with Cystic Fibrosis. *Int J Mol Sci* 21(16):5882.
10. Guerra L, Favia M, Gioia SD, Laselva O, Bisogno A, Casavola V, Colombo C, Conese M. (2020) The preclinical discovery and development of the combination of ivacaftor + tezacaftor used to treat cystic fibrosis. *Expert Opinion on Drug Discovery* 15(8):873–891.
11. Johnson BJ, Choby GW, O'Brien EK. (2020) Chronic rhinosinusitis in patients with cystic fibrosis—Current management and new treatments. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology* 5(3):368–374.
12. Dagenais RVE, Su VCH, Quon BS. (2020) Real-World Safety of CFTR Modulators in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *J Clin Med* 10(1):.
13. Southern KW, Murphy J, Sinha IP, Nevitt SJ. (2020) Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
14. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, Ent CK van der, Moeller A, Simard C, Wang LT, Ingenito EP, McKee C, Lu Y, Lekstrom-Himes J, Elborn JS. (2017) Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med* 377(21):2013–2023.
15. (2018) Raport EMA/CHMP/567306/2018: Assessment report. Symkevi. Procedure No. EMEA/H/C/004682/0000. European Medicine Agency Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/symkevi-epar-public-assessment-report_en.pdf.
16. (2015) Raport FDA (NDA 210491). Clinical Review. Symdeko (tezacaftor/ivacaftor). FDA Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210491Orig1s000MedR.pdf.

17. NCT02347657. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor. Clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02347657>.
18. Sommerburg O, Yang Y, Rizio A, Loop B, You X, Kosinski M, Rendas-Baum R, Lekstrom-Himes J, Elborn J. Effects of tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA) treatment in patients with cystic fibrosis and F508del/F508del-CFTR: patient-reported outcomes in a Phase 3, randomised, controlled trial (EVOLVE). 60. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.; marzec 2019; München. s-0039-1678165.
19. Taylor-Cousar JL, Lekstrom-Himes J, Wang L, Lu Y, Elborn S. (2017) Efficacy and safety of tezacaftor/ivacaftor in patients aged <U+2265>12 years with cf homozygous for f508del-cftr: a randomized placebo-controlled phase 3 trial. *Pediatric pulmonology* 52:307.
20. Flume P, Lekstrom-Himes J, Fischer Biner R, Simard C, Downey DG, Zhou H, Owen CA, De Boeck K. (2018) A phase 3, open-label study of tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA) therapy: interim analysis of pooled safety, and efficacy in patients homozygous for F508del-CFTR. *Journal of cystic fibrosis* 17:S64–S65.
21. Flume P, Biner RF, Downey DG, Brown C. (2019) An open-label extension study of tezacaftor/ivacaftor in patients aged ≥ 12 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR or heterozygous for F508del-CFTR and a residual function mutation. *Poster presented at: North American Cystic Fibrosis Conference; 31 October-2 November 2019, 2019; Nashville, TN*.
22. NCT02565914. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long Term Treatment With VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have an F508del-CFTR Mutation. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02565914> (31.7.2020).
23. NCT02070744. Study to Evaluate Safety and Efficacy of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation With an Open-Label Expansion. Clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02070744>.
24. Wainwright C, Stick S, Goldin J, Lekstrom-Himes J, Wang L, Campbell D, Wang LT, Harris RS, Owen CA, Brody A. (2019) Change in low-dose chest Computed Tomography (CT) scores after 72 weeks of tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA) in patients (pts) with cystic fibrosis and ppFEV1 ∆%Y70%: an exploratory phase 2 study. *Journal of cystic fibrosis* 18:S11–S12.
25. (2019) Raport EMA/694594/2019. Assessment report for paediatric studies submitted in accordance with article 46 of regulation (EC) No 1901/2006, as amended. Kalydeco/Symkevi. European Medicine Agency Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/symkevi-h-c-4682-p46-007-epar-assessment-report_en.pdf.
26. NCT02730208. A Study to Evaluate the Effect of VX-661 in Combination With Ivacaftor on Chest Imaging Endpoints in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation. Clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02730208>.
27. Clinical Study Protocol. A Phase2, Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind Study to Evaluate the Effect of VX-661 in Combination With Ivacaftor on Chest Imaging Endpoints in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vertex Study Number: VX15-661-112. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/08/NCT02730208/Prot_000.pdf.
28. Statistical Analysis Plan. Protocol Number VX15-661-112. A Phase2, Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind Study to Evaluate the Effect of VX-661 in Combination With Ivacaftor on Chest Imaging Endpoints in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/08/NCT02730208/SAP_001.pdf.
29. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, Nair N, Simard C, Han L, Ingenito EP, McKee C, Lekstrom-Himes J, Davies JC. (2017) Tezacaftor–Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 377(21):2024–2035.
30. NCT02392234. A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Mutation. Clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02392234>.
31. Fischer R, Rizio AA, Loop B, Lekstrom-Himes J, You X, Kosinski M, Rendas-Baum R, Davies J, Rowe SM, Yang Y. (2019) Effects of tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA) treatment in patients heterozygous for F508del-CFTR and a residual function mutation: patient-reported outcomes in a Phase 3, randomised, controlled trial (EXPAND). *Pneumologie* 73:S01.
32. Middleton P, Flume P, Lekstrom-Himes J, Fischer Biner R, Simard C, Downey D, Zhou H, Owen C, De Boeck K. (2019) Phase 3 interim analysis: tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA) in patients heterozygous for F508delcystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) and residual function (RF) mutation. *Respirology (Carlton, Vic.)* 24:27.
33. Davies JC, Sermet-Gaudelus I, Naehrlich L, Harris RS, Campbell D, Ahluwalia N, Short C, Haseltine E, Panorchan P, Saunders C, Owen CA, Wainwright CE, VX16-661-115 Investigator Group. (2020) A phase 3, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of tezacaftor in combination with ivacaftor in participants 6 through 11 years of age with cystic fibrosis homozygous for F508del or

- heterozygous for the F508del-CFTR mutation and a residual function mutation. *J Cyst Fibros* DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.07.023>:
34. NCT03559062. A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis. *Clinicaltrials.gov* Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03559062>.
 35. Clinical Study Protocol. A Phase 3, Double-blind, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vertex Study Number: VX16-661-115. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/62/NCT03559062/Prot_000.pdf.
 36. Statistical Analysis Plan. Protocol Number VX16-661-115. A Phase 3, Double-blind, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vertex Study Number: VX16-661-115. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/62/NCT03559062/SAP_001.pdf.
 37. Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) for the treatment of patients with cystic fibrosis aged 6 years and older. Global Value Dossier. Version 2.0. (wybrane fragmenty; dane poufne otrzymane od Zamawiającego). Vertex Pharmaceuticals.
 38. Walker S, Flume P, McNamara J, Solomon M, Chilvers M, Chmiel J, Harris RS, Haseltine E, Stiles D, Li C, Ahluwalia N, Zhou H, Owen CA, Sawicki G, VX15-661-113 Investigator Group. (2019) A phase 3 study of tezacaftor in combination with ivacaftor in children aged 6 through 11 years with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 18(5):708–713.
 39. NCT02953314. Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-661/Ivacaftor in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis (CF). *Clinicaltrials.gov* Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02953314>.
 40. Clinical study protocol. A Phase 3, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vertex Study Number: VX15-661-113. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/14/NCT02953314/Prot_000.pdf.
 41. Statistical Analysis Plan (Interim Analysis #1). Protocol Number VX15-661-113. A Phase 3, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/14/NCT02953314/SAP_001.pdf.
 42. DOF- Key Efficacy and Safety from Study 661-116 Part A (A Phase 3, Open-label, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Tezacaftor in Combination With Ivacaftor in Subject With Cystic Fibrosis Aged 6 Years and Older, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation). Dane nieopublikowane otrzymane od Zamawiającego (dane poufne).
 43. (2018) Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics. EMA/189724/2018. EMA Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1_en.pdf (22.10.2020).
 44. (2000) Guidance for Industry. E11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population. FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/media/71355/download> (22.10.2020).
 45. VigiAccess. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (15.1.2021).
 46. Southern KW, Patel S, Sinha IP, Nevitt SJ. (2018) Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010966.pub2>:
 47. Lee SE, Farzal Z, Daniels MLA, Thorp BD, Zanation AM, Senior BA, Ebert CS, Kimple AJ. (2020) Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy: A Review for the Otolaryngologist. *Am J Rhinol Allergy* 34(4):573–580.
 48. Habib A-RR, Kajbafzadeh M, Desai S, Yang CL, Skolnik K, Quon BS. (2019) A Systematic Review of the Clinical Efficacy and Safety of CFTR Modulators in Cystic Fibrosis. *Sci Rep* 9(1):7234.
 49. Karanth TK, Karanth VKLK, Ward BK, Woodworth BA, Karanth L. (2019) Medical interventions for chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012979>:
 50. Takyar J, Thapa K, Jain A, Sharma A. (2019) Efficacy of CFTR modulators against pulmonary exacerbation in cystic fibrosis: a systematic review and network meta-analysis. *Value in Health* 22:S842.
 51. Robinson R, FitzMaurice T, Shaw M, Dawood S, Nazareth D. (2020) Symkevi: real-world experience in an ill cohort at an adult cystic fibrosis centre [P219]. *Journal of Cystic Fibrosis* 19S2:S118.
 52. Walkowiak J., Pogorzelski A., Sands D., Skorupa W., Milanowski A., Nowakowska A., Orlik T., Korzeniewska-Eksterowicz A., Lisowska A., Cofa S., Minarowska A., Piotrowski R., Popiel A., Rachel M., Sobczyńska-Tomaszewska A., i in. (2009) Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy. *Standardy Medyczne* 6:352–378.

53. (2012) Report of the workshop on endpoints for cystic fibrosis clinical trials. EMA Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-workshop-endpoints-cystic-fibrosis-clinical-trials_en.pdf.
54. Stanojevic S, Ratjen F. (2016) Physiologic endpoints for clinical studies for cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 15(4):416–423.
55. Wu AC, Kiley JP, Noel PJ, Amur S, Burchard EG, Clancy JP, Galanter J, Inada M, Jones TK, Kropski JA, Loyd JE, Nogee LM, Raby BA, Rogers AJ, Schwartz DA, i in. (2018) Current Status and Future Opportunities in Lung Precision Medicine Research with a Focus on Biomarkers. An American Thoracic Society/National Heart, Lung, and Blood Institute Research Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 198(12):e116–e136.
56. (2009) Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis - First version. EMA Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis-first-version_en.pdf.
57. VanDevanter DR, Konstan MW. (2012) Outcome measures for clinical trials assessing treatment of cystic fibrosis lung disease. *Clin Investig (Lond)* 2(2):163–175.
58. Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, Pasta DJ, Craib ML, Silva SJ, Stokes DC, Wohl MEB, Wagener JS, Regelmann WE, Johnson CA. (2007) Risk Factors For Rate of Decline in Forced Expiratory Volume in One Second in Children and Adolescents with Cystic Fibrosis. *The Journal of Pediatrics* 151(2):134-139.e1.
59. Konstan MW, Wagener JS, VanDevanter DR, Pasta DJ, Yegin A, Rasouliyan L, Morgan WJ. (2012) Risk factors for rate of decline in FEV1 in adults with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 11(5):405–411.
60. Sawicki GS, Konstan MW, McKone EF, Moss RB. (2017) Rate of lung function decline in patients with cystic fibrosis (CF) having a residual function gene mutation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (195):A4847.
61. Gustafsson PM, Aurora P, Lindblad A. (2003) Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis. *European Respiratory Journal* 22(6):972–979.
62. Gustafsson PM, De Jong PA, Tiddens H a. WM, Lindblad A. (2008) Multiple-breath inert gas washout and spirometry versus structural lung disease in cystic fibrosis. *Thorax* 63(2):129–134.
63. Rayment JH, Stanojevic S, Davis SD, Retsch-Bogart G, Ratjen F. (2018) Lung clearance index to monitor treatment response in pulmonary exacerbations in preschool children with cystic fibrosis. *Thorax* 73(5):451–458.
64. Stanojevic S, Davis SD, Retsch-Bogart G, Webster H, Davis M, Johnson RC, Jensen R, Pizarro ME, Kane M, Clem CC, Schornick L, Subbarao P, Ratjen FA. (2017) Progression of Lung Disease in Preschool Patients with Cystic Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 195(9):1216–1225.
65. Rubin JL, O'Callaghan L, Pelligra C, Konstan MW, Ward A, Ishak JK, Chandler C, Liou TG. (2019) Modeling long-term health outcomes of patients with cystic fibrosis homozygous for *F508del-CFTR* treated with lumacaftor/ivacaftor. *Ther Adv Respir Dis* 13:175346661882018.
66. Dmeńska H. (2008) Przeszczepy płuc u chorych na mukowiscydozę. *Postępy Nauk Medycznych* 9:601–605.
67. Ramos KJ, Smith PJ, McKone EF, Pilewski JM, Lucy A, Hempstead SE, Tallarico E, Faro A, Rosenbluth DB, Gray AL, Dunitz JM. (2019) Lung transplant referral for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines. *Journal of Cystic Fibrosis* 18(3):321–333.
68. POLTRANSPLANT. Statystyka 2020. Dostęp: http://www.poltransplant.org.pl/statystyka_2020.html (31.8.2020).
69. Ochman M, Latos M, Orzeł G, Pałka P, Urlik M, Nęcki M, Szałel T, Zembala M. (2019) Employment after lung transplantation in Poland – a single center study. *Int J Occup Med Environ Health* 32(3):379–386.
70. Lopez A, Suthoff E, Chandler C, Liou T, Konstan M, Pelligra C, Ward A, Rubin J, McGarry L. (2018) Modeled survival gains of patients with cystic fibrosis (CF) aged <U+2265> 12 years homozygous for the F508del mutation treated with the CF transmembrane conductance regulator modulator (CFTRM) tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA). *Value in Health* 21:S205.
71. Lopez A, Yang Y, Loop B, Chandler C, Liou T, Konstan M, Pelligra C, Ward A, Rubin J. (2018) PRS16 - Modeled survival gains of patients with cystic fibrosis (CF) aged ≥12 years heterozygous for F508DEL-CFTR and residual function mutation (F508DEL/RF) treated with the CF transmembrane conductance regulator modulator (CFTRM) tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA). *Value in Health* 21:S406.








15. Spis tabel

Tabela 1.	Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy	17
Tabela 2.	Badania pierwotne włączone do analizy	27
Tabela 3.	Podsumowanie oceny wiarygodności badań porównujących TEZ/IVA + IVA vs PLC w populacji pacjentów z CF (F/F) (RoB2)	35
Tabela 4.	Charakterystyka badań klinicznych porównujących TEZ/IVA + IVA vs PLC w populacji pacjentów z CF (F/F)	35
Tabela 5.	Mutacje RF białka CFTR, odpowiadające na terapię IVA w badaniach <i>in vitro</i>	35
Tabela 6.	Podsumowanie oceny wiarygodności badań porównujących TEZ/IVA + IVA vs PLC w populacji pacjentów z CF (F/RF) (RoB2)	38
Tabela 7.	Charakterystyka badań klinicznych porównujących TEZ/IVA + IVA vs PLC w populacji pacjentów z CF (F/RF)	38
Tabela 8.	Charakterystyka badań klinicznych oceniających TEZ/IVA + IVA w populacji pacjentów w wieku 6–11 lat	42
Tabela 9.	Podsumowanie oceny wiarygodności badań randomizowanych oceniających skuteczność TEZ/IVA + IVA w populacji pacjentów 6–11 lat (RoB2)	43
Tabela 10.	Charakterystyka badania Robinson 2020a [7] (RWD)	43
Tabela 11.	Zmiana funkcji płuc dla porównania TEZ/IVA + IVA vs PLC w populacji F/F	45
Tabela 12.	Bezwzględna zmiana ppFEV ₁ w okresie 24 tyg. w stosunku do wartości wyjściowej – analiza w podgrupach (badanie EVOLVE)	48
Tabela 13.	Zmiany funkcji płuc w badaniu przedłużonym EXTEND w populacji F/F	49
Tabela 14.	Estymowana zmiana funkcji płuc w czasie (ppFEV ₁) u pacjentów z genotypem F/F leczonych TEZ/IVA + IVA w badaniu EXTEND w porównaniu z dopasowaną grupą pacjentów nieleczoną modulatorami CFTR	50
Tabela 15.	Częstość zaostrzeń płucnych dla porównania TEZ/IVA + IVA względem PLC w populacji F/F	51
Tabela 16.	Czas do wystąpienia zaostrzenia płucnego dla porównania TEZ/IVA + IVA względem PLC w populacji F/F	52
Tabela 17.	Częstość zaostrzeń płucnych w badaniu przedłużonym EXTEND w populacji F/F	53
Tabela 18.	Czas do pierwszego zaostrzenia płucnego w badaniu przedłużonym EXTEND w populacji F/F	53
Tabela 19.	Częstość hospitalizacji dla porównania TEZ/IVA + IVA względem PLC w populacji F/F	54
Tabela 20.	Zmiana jakości życia na podstawie wyniku w domenie oddechowej CFQ-R dla porównania TEZ/IVA + IVA względem PLC w populacji F/F	55
Tabela 21.	Odsetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą jakości życia mierzoną zwiększeniem wyniku CFQ-R w domenie oddechowej o co najmniej 4 punkty dla porównania TEZ/IVA + IVA względem PLC w populacji F/F	55
Tabela 22.	Bezwzględna zmiana wyniku w poszczególnych domenach CFQ-R dla porównania TEZ/IVA + IVA względem PLC w populacji F/F (analiza <i>post-hoc</i>)	56
Tabela 23.	Jakość życia oceniana na podstawie CFQ-R (domena oddechowa) w badaniu przedłużonym EXTEND w populacji F/F	57
Tabela 24.	Bezwzględna zmiana wyniku w poszczególnych domenach SF-36 w badaniu VX-112 dla porównania TEZ/IVA + IVA względem PLC w populacji F/F	58
Tabela 25.	Zmiana BMI dla porównania TEZ/IVA + IVA względem PLC w populacji F/F	59
Tabela 26.	Zmiana BMI / masy ciała w badaniu przedłużonym EXTEND w populacji F/F	60
Tabela 27.	Bezwzględna zmiana stężenia chlorków [mmol/l] w pocie w stosunku do wartości wyjściowych dla porównania TEZ/IVA + IVA względem PLC w populacji F/F	61
Tabela 28.	AE ogółem dla porównania TEZ/IVA + IVA vs PLC w populacji F/F	62
Tabela 29.	AE występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup dla porównania TEZ/IVA + IVA vs PLC w populacji F/F	64
Tabela 30.	SAE występujące u co najmniej 2 pacjentów w którejkolwiek z badanych grup	66

Tabela 31.	Oddechowe AE specjalnego zainteresowania dla porównania TEZ/IVA + IVA vs PLC w populacji F/F (badanie EVOLVE)	67
Tabela 32.	Nieprawidłowości laboratoryjne dla porównania TEZ/IVA + IVA vs PLC w populacji F/F	67
Tabela 33.	Zmiana funkcji płuc dla porównania TEZ/IVA + IVA vs PLC w populacji F/RF	69
Tabela 34.	Bezwzględna zmiana ppFEV ₁ w okresie 8 tyg. w stosunku do wartości wyjściowej – analiza w podgrupach (badanie EXPAND)	71
Tabela 35.	Zmiany funkcji płuc w badaniu przedłużonym EXTEND w populacji F/RF	72
Tabela 36.	Częstość zaostrzeń płucnych dla porównania TEZ/IVA + IVA względem PLC w populacji F/RF	73
Tabela 37.	Częstość zaostrzeń płucnych w badaniu przedłużonym EXTEND w populacji F/RF	74
Tabela 38.	Czas do pierwszego zaostrzenia płucnego w badaniu przedłużonym EXTEND w populacji F/RF	74
Tabela 39.	Zmiana jakości życia na podstawie wyniku w domenie oddechowej CFQ-R dla porównania TEZ/IVA + IVA względem PLC w populacji F/RF	75
Tabela 40.	Odsetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą jakości życia mierzoną zwiększeniem wyniku CFQ-R w domenie oddechowej o co najmniej 4 punkty dla porównania TEZ/IVA + IVA względem PLC w populacji F/RF	75
Tabela 41.	Bezwzględna zmiana wyniku w poszczególnych domenach CFQ-R dla porównania TEZ/IVA + IVA względem PLC w populacji F/RF	75
Tabela 42.	Jakość życia oceniana na podstawie CFQ-R (domena oddechowa) w badaniu przedłużonym EXTEND w populacji F/RF	76
Tabela 43.	Zmiana BMI względem <i>baseline</i> dla porównania TEZ/IVA względem PLC w populacji F/RF	77
Tabela 44.	Zmiana BMI / masy ciała w badaniu przedłużonym EXTEND w populacji F/RF	78
Tabela 45.	Bezwzględna zmiana stężenia chlorków [mmol/l] w pocie w stosunku do wartości wyjściowych dla porównania TEZ/IVA + IVA względem PLC w populacji F/RF	79
Tabela 46.	AE ogółem dla porównania TEZ/IVA + IVA vs PLC w populacji F/RF	79
Tabela 47.	AE występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup dla porównania TEZ/IVA + IVA vs PLC w populacji F/RF	80
Tabela 48.	SAE występujące u co najmniej 2 pacjentów w którejkolwiek z badanych grup dla porównania TEZ/IVA + IVA vs PLC w populacji F/RF	80
Tabela 49.	Oddechowe AE specjalnego zainteresowania dla porównania TEZ/IVA + IVA vs PLC w populacji F/RF	81
Tabela 50.	Nieprawidłowości laboratoryjne dla porównania TEZ/IVA+IVA vs PLC w populacji F/RF	82
Tabela 51.	Analiza długoterminowa dotycząca bezpieczeństwa TEZ/IVA + IVA w badaniu EXTEND	83
Tabela 52.	Bezwzględna zmiana LCI u pacjentów w wieku 6–11 obserwowana w badaniu EMBRACE	87
Tabela 53.	Bezwzględna zmiana ppFEV ₁ [%] u pacjentów w wieku 6–11	88
	89
Tabela 55.	Bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie [mmol/l] u pacjentów w wieku 6–11	91
	92
Tabela 57.	Bezwzględna zmiana średniej oceny jakości życia w domenie oddechowej (CFQ-R) u pacjentów w wieku 6-11 lat	94
	95
Tabela 59.	Bezwzględna zmiana parametrów wzrostu (BMI, masa ciała, wzrost) i odpowiadającym im wskaźników Z-score u pacjentów w wieku 6-11 lat	96
	98
Tabela 61.	TEAE raportowane u pacjentów w wieku 6–11 lat przyjmujących TEZ/IVA + IVA	99
Tabela 62.	Szczegółowe TEAE raportowane u ≥5% pacjentów populacji dzieci w wieku 6–11 lat przyjmujących TEZ/IVA + IVA	100
Tabela 63.	Oddechowe AE specjalnego zainteresowania raportowane u pacjentów w wieku 6–11 lat przyjmujących TEZ/IVA + IVA	101
Tabela 64.	Nieprawidłowości laboratoryjne raportowane w populacji dzieci w wieku 6–11 lat przyjmujących TEZ/IVA + IVA	102

Tabela 65.	Skuteczność TEZ/IVA + IVA w rzeczywistej praktyce klinicznej na podstawie badania Robinson 2020a [7].....	103
Tabela 66.	Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu terapii skojarzonej TEZ/IVA+IVA (stan na 15.01.2021 r.).....	104
Tabela 67.	Charakterystyka i najważniejsze wnioski z włączonych przeglądów systematycznych.....	107
Tabela 68.	Podsumowanie najważniejszych wyników analizy skuteczności dla porównania TEZ/IVA + IVA vs PLC w populacji F/F.....	112
Tabela 69.	Podsumowanie najważniejszych wyników analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania TEZ/IVA + IVA vs PLC w populacji F/RF.....	113
Tabela 70.	Podsumowanie najważniejszych wyników analizy skuteczności i bezpieczeństwa TEZ/IVA + IVA w populacji dzieci 6–11 lat (populacja F/F i F/RF).....	115
Tabela 71.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r. dla analizy klinicznej.....	124
Tabela 72.	Wyniki dla grup kontrolnych badania EMBRACE [33].....	135
Tabela 73.	Nieprawidłowości laboratoryjne raportowane w grupach kontrolnych badania EMBRACE [33].....	136
Tabela 74.	Analiza <i>post-hoc</i> z uwzględnieniem genotypu (F/F lub F/RF) przeprowadzona w ramach badania EMBRACE [33].....	136
Tabela 75.	Wyniki wyszukiwania w MEDLINE (przez Pubmed).....	138
Tabela 76.	Wyniki wyszukiwania w Cochrane.....	138
Tabela 77.	Wyniki wyszukiwania w EMBASE (przez Embase).....	139
Tabela 78.	Wyniki wyszukiwania stron towarzystw naukowych i agencji rządowych.....	139
Tabela 79.	Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów.....	140
Tabela 80.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań EVOLVE na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration.....	161
Tabela 81.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań EXPAND na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration.....	164
Tabela 82.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania VX-103 (NCT02070744) na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration.....	167
Tabela 83.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania VX-112 (NCT02730208) na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration.....	170
Tabela 84.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania EMBRACE (NCT03559062) na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration.....	173
Tabela 85.	Ocena wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE.....	176
Tabela 86.	Ocena AMSTAR II odnalezionych przeglądów systematycznych.....	177
Tabela 87.	Definicje najważniejszych punktów końcowych stosowane we włączonych badaniach w populacji pacjentów ≥12 r.ż.....	178
Tabela 88.	Definicje najważniejszych punktów końcowych stosowane we włączonych badaniach w populacji pacjentów w wieku 6-11 lat.....	180
Tabela 89.	Badania kliniczne w toku.....	182
Tabela 90.	Klasyfikacja doniesień naukowych wg AOTMiT.....	184
Tabela 91.	Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration.....	185
Tabela 92.	Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE.....	189
Tabela 93.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne.....	189
Tabela 94.	Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR II.....	192
Tabela 95.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	195
Tabela 96.	Formularz do ekstrakcji danych ciągłych.....	196

16. Spis wykresów

Wykres 1.	Bezwzględna zmiana ppFEV ₁ [%] w okresie 24 tygodni dla porównania TEZ/IVA + IVA względem PLC w populacji F/F (EVOLVE)	47
Wykres 2.	Bezwzględna zmiana ppFEV ₁ w okresie 24 tyg. w stosunku do wartości wyjściowej – analiza w podgrupach (badanie EVOLVE)	48
Wykres 3.	Zmiana funkcji płuc w badaniu przedłużonym EXTEND w populacji F/F	50
Wykres 4.	Estymowana zmiana funkcji płuc w czasie (ppFEV ₁) u pacjentów z genotypem F/F leczonych TEZ/IVA + IVA w badaniu EXTEND w porównaniu z dopasowaną grupą pacjentów nieleczoną modulatorami CFTR	51
Wykres 5.	Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia płucnego dla porównania TEZ/IVA + IVA względem PLC w populacji F/F	52
Wykres 6.	Częstość zaostrzeń płucnych w badaniu przedłużonym EXTEND w populacji F/F	54
Wykres 7.	Bezwzględna zmiana wyniku w domenie oddechowej CFQ-R w czasie dla porównania TEZ/IVA + IVA względem PLC w populacji F/F (EVOLVE)	56
Wykres 8.	Zmiana wyniku w domenie oddechowej CFQ-R w badaniu przedłużonym EXTEND w populacji F/F	58
Wykres 9.	Bezwzględna zmiana BMI w badaniu przedłużonym EXTEND w populacji F/F	61
Wykres 10.	Bezwzględna zmiana stężenia chlorków [mmol/l] w pocie w stosunku do wartości wyjściowych dla porównania TEZ/IVA + IVA względem PLC w populacji F/F (EVOLVE)	62
Wykres 11.	Bezwzględna zmiana ppFEV ₁ [%] w okresie 8 tygodni dla porównania TEZ/IVA + IVA względem PLC w populacji F/RF (EXPAND)	69
Wykres 12.	Bezwzględna zmiana ppFEV ₁ w okresie 8 tyg. w stosunku do wartości wyjściowej – analiza w podgrupach (badanie EXPAND)	71
Wykres 13.	Zmiana funkcji płuc w badaniu przedłużonym EXTEND w populacji F/RF	73
Wykres 14.	Częstość zaostrzeń płucnych w badaniu przedłużonym EXTEND w populacji F/RF	74
Wykres 15.	Zmiana wyniku w domenie oddechowej CFQ-R w badaniu przedłużonym EXTEND w populacji F/RF	77
Wykres 16.	Bezwzględna zmiana BMI w badaniu przedłużonym EXTEND w populacji F/RF	78
Wykres 17.	Bezwzględna zmiana LCl _{2,5} (wykres A) i LCl _{5,0} (wykres B) u pacjentów w wieku 6–11 lat obserwowana w badaniu EMBRACE [33]	87
Wykres 18.	Bezwzględna zmiana ppFEV ₁ [%] u pacjentów w wieku 6-11 lat obserwowana w badaniu EMBRACE [33]	89
		90
		90
		91
Wykres 22.	Bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie u pacjentów w wieku 6-11 lat obserwowana w badaniach ENTRUST [38] (A) oraz EMBRACE (B) [33]	92
Wykres 23.		93
Wykres 24.	 ENTRUST	93
Wykres 25.	Bezwzględna zmiana oceny jakości życia w domenie oddechowej (CFQ-R) u pacjentów w wieku 6-11 lat obserwowana w badaniu EMBRACE [33]	94
		95
		96

[REDACTED]	[REDACTED]98
[REDACTED]	[REDACTED]98

17. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA.....	30
Rysunek 2. Schemat badania EXPAND.....	36
Rysunek 3. Schemat badania EMBRACE [35].....	40

Aneks A. Wyniki uzupełniające

Tabela 72.
Wyniki dla grup kontrolnych badania EMBRACE [33]

Grupa kontrolna	Baseline		Okres obserwacji: 8 tyg.	
	N	średnia (SD)	N	MD (SD)
Zmiana bezwzględna LCl_{2,5}				
PLC (F/F)	10	9,67 (1,65)	8	0,10 (1,16)
IVA (F/RF)	3	8,60 (1,40)	3	-0,61 (0,88)
Zmiana bezwzględna stężenia chlorków w pocie [mmol/l]				
PLC (F/F)	9	103,8 (7,5)	7	-1,0 (12,3)
IVA (F/RF)	3	100,7 (9,6)	3	-1,0 (9,0)
Zmiana bezwzględna w ocenie jakości życia (CFQ-R) w domenie oddechowej (wersja dla dzieci) [pkt]				
PLC (F/F)	10	80,0 (21,2)	10	9,2 (23,1)
IVA (F/RF)	3	75,0 (22,0)	3	2,8 (9,6)
Zmiana bezwzględna LCl_{5,0}				
PLC (F/F)	10	5,83 (0,85)	8	0,08 (0,36)
IVA (F/RF)	3	5,73 (0,73)	3	-0,48 (0,51)
Zmiana bezwzględna ppEFV₁ [%]				
PLC (F/F)	10	89,6 (10,1)	9	-3,7 (6,1)
IVA (F/RF)	3	89,1 (5,7)	3	-0,4 (6,0)
Zmiana bezwzględna BMI [kg/m²]				
PLC (F/F)	10	16,17 (1,02)	10	0,02 (0,41)
IVA (F/RF)	3	15,98 (1,58)	3	0,11 (0,53)
Zmiana bezwzględna wskaźnika Z-score BMI				
PLC (F/F)	10	-0,24 (0,37)	10	-0,05 (0,22)
IVA (F/RF)	3	-0,35 (0,54)	3	0,08 (0,37)
Zmiana bezwzględna masy ciała [kg]				
PLC (F/F)	10	30,5 (6,1)	10	0,6 (1,0)
IVA (F/RF)	3	33,5 (9,8)	3	0,5 (0,9)
Zmiana bezwzględna wskaźnika Z-score masy ciała				
PLC (F/F)	10	-0,19 (0,62)	10	-0,02 (0,15)
IVA (F/RF)	3	0,28 (0,56)	3	0,03 (0,23)
Zmiana bezwzględna wzrostu [cm]				
PLC (F/F)	10	136,7 (11,5)	10	1,2 (0,5)
IVA (F/RF)	3	143,2 (16,8)	3	0,9 (0,4)

Grupa kontrolna	Baseline		Okres obserwacji: 8 tyg.	
	N	średnia (SD)	N	MD (SD)
Zmiana bezwzględna wskaźnika Z-score wzrostu				
PLC (F/F)	10	0,11 (1,21)	10	0,04 (0,08)
IVA (F/RF)	3	1,14 (1,03)	3	-0,01 (0,07)

Tabela 73.

Nieprawidłowości laboratoryjne raportowane w grupach kontrolnych badania EMBRACE [33]

	Punkt końcowy	PLC (F/F) N=10	IVA (F/RF) N=3
ALT lub AST	>3x GGN; ≤5x GGN	2 (20,0) ^a	0 (0)
	>5x GGN; ≤8x GGN	0 (0)	0 (0)
	>8x GGN; ≤20x GGN	0 (0)	0 (0)
	>20x GGN	0 (0)	0 (0)
Bilirubina całkowita	>1,5x GGN	0 (0)	0 (0)
ALT lub AST >3x GGN oraz bilirubina całkowita >2 GGN		0 (0)	0 (0)

GGN – górna granica normy; a) żaden z pacjentów nie przerwał terapii z powodu wzrostu poziomu ALT lub AST.

Tabela 74.

Analiza *post-hoc* z uwzględnieniem genotypu (F/F lub F/RF) przeprowadzona w ramach badania EMBRACE [33]

Genotyp	Baseline		Okres obserwacji: 8 tyg.	
	N	średnia (SD)	N	MD (SD)
Zmiana bezwzględna LCl_{2,5}				
F/F	42	9,84 (2,17)	38	-0,56 (1,14)
F/RF	12	8,60 (1,30)	11	-1,12 (1,07)
Zmiana bezwzględna stężenia chlorków w pocie [mmol/l]				
F/F	39	107,1 (6,5)	38	-12,9 (9,3)
F/RF	12	73,5 (25,2)	10	-10,9 (14,0)
Zmiana bezwzględna w ocenie jakości życia (CFQ-R) w domenie oddechowej (wersja dla dzieci) [pkt]				
F/F	42	85,3 (9,7)	42	2,0 (12,0)
F/RF	12	81,9 (16,2)	11	1,5 (24,9)
Zmiana bezwzględna w ocenie jakości życia (CFQ-R) w domenie oddechowej (wersja dla dorosłych) [pkt]				
F/F	40	87,1 (13,0)	40	-0,5 (14,6)
F/RF	12	86,6 (19,3)	11	0,0 (29,6)
Zmiana bezwzględna LCl_{5,0}				
F/F	42	6,21 (1,08)	38	-0,26 (0,54)
F/RF	12	5,63 (0,58)	11	-0,53 (0,64)
Zmiana bezwzględna ppEFV₁ [%]				
F/F	42	85,1 (12,9)	40	3,2 (8,9)

Genotyp	Baseline		Okres obserwacji: 8 tyg.	
	N	średnia (SD)	N	MD (SD)
F/RF	12	91,2 (12,4)	9	2,9 (7,1)
Zmiana bezwzględna BMI [kg/m²]				
F/F	42	15,96 (1,53)	42	-0,06 (0,41)
F/RF	12	16,74 (2,00)	11	0,05 (0,49)
Zmiana bezwzględna wskaźnika Z-score BMI				
F/F	42	-0,33 (0,88)	42	-0,09 (0,26)
F/RF	12	0,02 (0,70)	11	-0,01 (0,29)
Zmiana bezwzględna masy ciała [kg]				
F/F	42	28,4 (6,0)	42	0,3 (0,8)
F/RF	12	30,8 (8,5)	11	0,6 (0,8)
Zmiana bezwzględna wskaźnika Z-score masy ciała				
F/F	42	-0,36 (0,73)	42	-0,06 (0,16)
F/RF	12	0,03 (0,62)	11	0,04 (0,19)
Zmiana bezwzględna wzrostu [cm]				
F/F	42	132,7 (11,9)	42	0,8 (0,7)
F/RF	12	134,4 (12,0)	11	1,2 (0,8)
Zmiana bezwzględna wskaźnika Z-score wzrostu				
F/F	42	-0,18 (1,05)	42	0,00 (0,13)
F/RF	12	0,08 (0,53)	11	0,07 (0,15)

Aneks B. Wyniki wyszukiwania

B.1. Strategia wyszukiwania badań

B.1.1. Przeszukanie baz bibliograficzno-abstraktowych

Tabela 75.
Wyniki wyszukiwania w MEDLINE (przez Pubmed)

Lp.	Kwerenda	Wynik
1.	(cystic fibrosis[MeSH Terms]) OR "cystic fibrosis"	51 787
2.	deltaF508-CFTR OR deltaF508-CFTR protein OR f508del	1 368
3.	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator[MeSH Terms] OR cystic f brosis transmembrane conductance regulator[Title/Abstract] OR CFTR[Title/Abstract]	12 089
4.	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator[Title/Abstract] OR CFTR potentiator[Title/Abstract]	123
5.	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator corrector[Title/Abstract] OR CFTR corrector[Title/Abstract]	256
6.	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulator[Title/Abstract] OR CFTR modulator[Title/Abstract]	157
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #5 OR #6 OR #7	52 333
8.	tezacaftor OR "VX-661" OR "vx 661" OR vx661 OR symkevi OR symdeko	90
9.	#8 AND #9	83
Data przeszukania: 3 czerwca 2020 r.		

a) Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne przeprowadzono 15.01.2021 r.

Tabela 76.
Wyniki wyszukiwania w Cochrane

Lp.	Kwerenda	Wynik
1.	MeSH descriptor: [Cystic Fibrosis] explode all trees	1770
2.	"cystic fibrosis"	5965
3.	MeSH descriptor: [Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator] explode all trees	73
4.	("cystic-f brosis transmembrane conductance regulator"):ti,ab,kw	0
5.	(CFTR):ti,ab,kw	612
6.	(cystic f brosis transmembrane conductance regulator potentiator OR CFTR potentiator):ti,ab,kw	96
7.	(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator corrector OR CFTR corrector):ti,ab,kw	63
8.	(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulator OR CFTR modulator):ti,ab,kw	57
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	6028
10.	tezacaftor OR "VX-661" OR "vx 661" OR vx661 OR symkevi OR symdeko	103
11.	#9 AND #10	103

Lp.	Kwerenda	Wynik
Data przeszukania: 3 czerwca 2020 r.^a		

a) Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne przeprowadzono 15.01.2021 r.

Tabela 77.
Wyniki wyszukiwania w EMBASE (przez Embase)

Lp.	Kwerenda	Wynik
1.	'cystic fibrosis'/exp OR 'cystic fibrosis'	90 350
2.	'deltaf508 cfr':ti,ab OR f508del:ti,ab	2 669
3.	'cystic fibrosis transmembrane conductance regulator'/exp OR CFTR:ti,ab	20 870
4.	'cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator' OR 'cfr potentiator':ti,ab	378
5.	'cystic fibrosis transmembrane conductance regulator corrector' OR 'cfr corrector':ti,ab	293
6.	'cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulator' OR 'cfr modulator':ti,ab	417
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	91 422
8.	tezacaftor OR 'vx-661' OR 'vx 661' OR vx661 OR symkevi OR symdeko	410
9.	#7 AND #8	404
Data przeszukania: 3 czerwca 2020 r.^a		

a) Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne przeprowadzono 15.01.2021 r.

B.1.2. Dodatkowe źródła danych

Tabela 78.
Wyniki wyszukiwania stron towarzystw naukowych i agencji rządowych

Źródło informacji medycznej	Włączone dodatkowe prace
Strony raportujące wyniki badań klinicznych	
FDA	1
EMA	2
Clinicaltrials.gov	14
EU Clinical Trials Register	0
Journal of Cystic Fibrosis	1
Pediatric Pulmonology	0
Thorax	0
Dane/publikacje dostarczone przez Zamawiającego	2
Data przeszukania: 3 czerwca 2020 r.	

a) Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne przeprowadzono 15.01.2021 r.

B.2. Badania wykluczone z analizy klinicznej

Tabela 79.
Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
1.	Akshintala 2019	Populacja	Badanie RWD przedstawiające wyniki dla <10 pacjentów leczonych TEZ/IVA	<i>Pancreatology</i> . 2019 Dec;19(8):1023-1026. doi: 10.1016/j.pan.2019.09.014. Epub 2019 Sep 28.
2.	De la Hoz 2019	Typ badania	Opracowanie poglądowe	<i>Arch Argent Pediatr</i> . 2019 Apr 1;117(2):e131-e136. doi: 10.5546/aap.2019.eng.e131.
3.	Donaldson 2013	Punkty końcowe	Abstrakt do wystąpienia ustnego, nie raportowano wyników	<i>Journal of Cystic Fibrosis</i> . 2013;12:S14
4.	Donaldson 2014	Populacja	Pacjenci z mutacją G551D	<i>Pediatric pulmonology</i> . 2014;49:308-309 http://dx.doi.org/10.1002/ppul.23108
5.	Donaldson 2018	Interwencja	Pacjenci leczeni przez 28 dni	<i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2018 Jan 15;197(2):214-224. doi: 10.1164/rccm.201704-0717OC.
6.	Fitzgerald 2019	Typ badania	Opracowanie poglądowe	<i>Pediatric Pulmonology</i> . 2019;54:124-125
7.	Flume 2018b	Inne	Publikacja do badania EXTEND, dla którego dostępne są wyniki po dłuższym okresie obserwacji	<i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> . 2018;197:A7807
8.	Flume 2018c	Punkty końcowe	Publikacja do badania EXTEND, brak dodatkowych wyników	<i>Journal of Cystic Fibrosis</i> . 2018;17:S29
9.	Greenawald 2019	Populacja	Badanie RWD; brak informacji na temat odsetka osób leczonych wcześniej innymi modulatorami CFTR	<i>Pediatric Pulmonology</i> . 2019; 54:328
10.	Heijerman 2019	Interwencja	Pacjenci leczeni TEZ/IVA + IVA przez 4 tyg. (faza wstępna) i 4 tyg. (faza randomizowana). Wyniki przedstawiono wyłącznie dla okresu leczenia w fazie randomizowanej (4 tyg.).	<i>Lancet</i> . 2019; 394(10212):1940-1948
11.	Heuser 2019	Punkty końcowe	Ocena wpływu zintegrowanej opieki zdrowotnej na szybkość dostępu do leku	<i>Pediatric Pulmonology</i> . 2019;54:377
12.	Hu 2019	Punkty końcowe	Ocena adherencji leczenia	<i>Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy</i> . 2019;25:S71
13.	Ingenito 2018	Punkty końcowe	Ocena po 15 dniach stosowania leczenia	<i>Thorax</i> . 2018;73:A42-A43 http://dx.doi.org/10.1136/thorax-2018-212555.75
14.	Kirby 2018	Typ badania	Opracowanie poglądowe	<i>Lancet Respir Med</i> . 2018 Jan;6(1):13-14. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30439-3. Epub 2017 Dec 14.
15.	Kulik 2019	Punkty końcowe	Opracowanie kosztowe	<i>Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy</i> . 2019;25:S45-S46
16.	Leung 2019	Typ badania	Opracowanie poglądowe	<i>Pediatric Pulmonology</i> . 2019;54:45-46
17.	Lommatzsch 2019	Typ badania	Opracowanie poglądowe	<i>Ther Adv Respir Dis</i> . 2019 Jan-Dec;13:1753466619844424. doi: 10.1177/1753466619844424.
18.	Lopez 2018a	Typ badania	Model przeżycia pacjentów F/F leczonych TEZ/IVA	<i>Value in Health</i> . 2018;21:S205

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
19.	Lopez 2018b	Typ badania	Model przeżycia pacjentów F/RF leczonych TEZ/IVA	<i>Value in Health.</i> 2018;21:S406
20.	Mayer-Hamblett 2019	Punkty końcowe	Brak zaraportowanych PK – przedstawiona wyłącznie charakterystyka wyjściowa pacjentów	<i>Pediatric Pulmonology.</i> 2019;54:229
21.	Mehta 2019	Punkty końcowe	Ocena adherencji leczenia	<i>Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy.</i> 2019;25:S46
22.	Mermis 2019a	Populacja	Badanie RWD; >50% pacjentów leczonych wcześniej modulatorami CFTR	<i>Pediatric Pulmonology.</i> 2019;54:476
23.	Mermis 2019b	Interwencja	Analiza łączna dla modulatorów CFTR	<i>Pediatric Pulmonology.</i> 2019;54:350-351
24.	Nadig 2019	Interwencja	Analiza łączna dla modulatorów CFTR	<i>Pediatric Pulmonology.</i> 2019;54:250
25.	Nichols 2019	Typ badania	Uzasadnienie potrzeby badania	<i>Pediatric Pulmonology.</i> 2019;54:46-48
26.	Oates 2020	Populacja	Badanie RWD; brak informacji na temat odsetka osób leczonych wcześniej innymi modulatorami CFTR	<i>Journal of Cystic Fibrosis.</i> 2020; 19S2:S22
27.	Pan 2019	Populacja	Badanie RWD; >50% pacjentów leczonych wcześniej modulatorami CFTR	<i>Pediatric Pulmonology.</i> 2019;54:335
28.	Patel 2018	Interwencja	Analiza łączna dla modulatorów CFTR	<i>Pediatric Pulmonology.</i> 2018;53:395
29.	Paterson 2019	Typ badania	Charakterystyka pacjentów z CF >40 r.ż.	<i>Journal of Cystic Fibrosis.</i> 2019;18:S73
30.	Perez 2019	Interwencja	Badanie RWD uwzględniające pacjentów leczonych wcześniej LUM/IVA	<i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.</i> 2019;199:A4330
31.	Pilewski 2015	Interwencja	Pacjenci leczeni 28 dni	<i>Journal of cystic fibrosis.</i> 2015;14:S1
32.	Reed 2019	Populacja	Badanie RWD przedstawiające wyniki dla <10 pacjentów leczonych TEZ/IVA	<i>Pediatric Pulmonology.</i> 2019;54:251
33.	Reilly 2018	Punkty końcowe	Ocena rozpowszechnienia leku	<i>Pediatric Pulmonology.</i> 2018;53:452-453
34.	Robinson 2020b	Populacja	Badanie RWD; brak informacji na temat odsetka osób leczonych wcześniej innymi modulatorami CFTR	<i>Journal of Cystic Fibrosis.</i> 2020; 19S2:S118
35.	Roden 2019	Interwencja	Analiza łączna dla modulatorów CFTR	<i>Journal of Cystic Fibrosis.</i> 2019;18:S17
36.	Rowe 2017b	Punkty końcowe	Publikacja do badania EXPAND, brak dodatkowych wyników	<i>Pediatric pulmonology.</i> 2017;52:317
37.	Sathe 2019	Typ badania	Opracowanie poglądowe	<i>Pediatric Pulmonology.</i> 2019;54:125-127
38.	Sawicki 2019	Typ badania	Opracowanie poglądowe	<i>Pediatric Pulmonology.</i> 2019;54:43-44
39.	Schwarz 2019	Populacja	Populacja pacjentów po niepowodzeniu LUM/IVA	<i>Pneumologie (Stuttgart, Germany).</i> 2019;73: http://dx.doi.org/10.1055/s-0039-1678160

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
40.	Sergeev 2020	Typ badania	Opracowanie poglądowe	<i>Ann Am Thorac Soc.</i> 2020 Feb;17(2):147-154. doi: 10.1513/AnnalsATS.201909-671CME
41.	Tao 2019	Punkty końcowe	Ocena wpływu zintegrowanej opieki zdrowotnej na szybkość dostępu do leku	<i>Pediatric Pulmonology.</i> 2019;54:374
42.	Taylor-Cousar 2017c	Typ badania	Opracowanie poglądowe	<i>Pediatric pulmonology.</i> 2017;52:173-175 http://dx.doi.org/10.1002/ppul.23839
43.	Taylor-Cousar 2019a	Populacja	Populacja pacjentów po niepowodzeniu LUM/IVA	<i>Journal of Cystic Fibrosis.</i> 2019;18:S133
44.	Taylor-Cousar 2019b	Interwencja	Analiza łączna dla modulatorów CFTR	<i>Journal of Cystic Fibrosis.</i> 2019;18:S22
45.	Taylor-Cousar 2019c	Interwencja	Analiza łączna dla modulatorów CFTR	<i>Pediatric Pulmonology.</i> 2019;54:364-365
46.	Tezacaftor/ivacaftor for cystic fibrosis (2019)	Typ badania	Opracowanie poglądowe	<i>Aust Prescr.</i> 2019 Oct;42(5):174-175. doi: 10.18773/austprescr.2019.060. Epub 2019 Sep 13.
47.	Wu 2019	Interwencja	Przegląd systematyczny uwzględniający 1 badanie dla terapii TEZ/IVA, dla której wyniki przedstawiono łącznie dla zarejestrowanego i niezarejestrowanego i niezarejestrowanego schematu leczenia, okres leczenia był krótszy niż 30 dni	<i>Adv Ther.</i> 2019 Feb;36(2):451-461. doi: 10.1007/s12325-018-0860-4. Epub 2018 Dec 15.

Aneks C. Szczegółowa charakterystyka badań włączonych

C.1. Populacja pacjentów w wieku ≥12 r.ż.

EVOLVE (NCT02347657) [14–19]

Randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy III z podwójnym zaślepieniem, zaprojektowane w celu wykazania skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej TEZ/IVA z IVA w leczeniu CF w populacji pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji *F508del*.

Kryteria włączenia

1. Pacjenci w wieku co najmniej 12 lat
2. Homozygoty pod względem mutacji *F508del* (genotyp potwierdzony testem wykonanym na wizycie skringingowej)
3. Zdiagnozowana CF definiowana jako stężenie chlorku w pocie ≥60 mmol/l w badaniu metodą jonoforezy
4. FEV₁ ≥40% i ≤90% przewidywanej normy dostosowanej do wieku, płci i wzrostu podczas skringingu
5. Choroba stabilna w ocenie badacza
6. Możliwość pozostania w stałym schemacie leczenia CF do 24 tygodni terapii lub wizyty kontrolnej w ocenie bezpieczeństwa
7. Stosowanie skutecznych form antykoncepcji w przypadku osób aktywnych seksualnie w wieku reprodukcyjnym

Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Przebyta choroba w wywiadzie, która w ocenie badacza może stanowić dodatkowe ryzyko lub zakłócać wynik badania
2. Klinicznie istotne nieprawidłowości podczas skringingu:
 - a. hemoglobina ≤10 g/dl,
 - b. nieprawidłowa funkcja wątroby:
 - i. co najmniej 2 z wymienionych: ≥3x GGN AST, ≥3x GGN ALT, ≥3x GGN GGT, ≥3x GGN ALP, ≥2x GGN bilirubiny całkowitej, lub
 - ii. jakkolwiek wynik ≥5x GGN dla AST lub ALT
 - c. nieprawidłowa funkcja nerek: współczynnik filtracji kłębuszkowej ≤50 ml/min/1,73 m² dla osób ≥18 r.ż i ≤45 ml/min/1,73 m² dla osób 12–17 lat
3. Przeszczep narządów lub komórek krwiotwórczych w wywiadzie
4. Ostre zakażenie górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenie płucne lub zmiany w terapii podstawowej choroby płucnej (w tym antybiotykoterapia) w okresie 28 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leku
5. Kolonizacja organizmami związanymi z szybszym pogorszeniem parametrów płucnych (np. *Burkholderia cenocepacia*, *burkholderia dolosa*, *Mycobacterium abscessus*)
6. Zaćma lub zmętnienie soczewki uznane za klinicznie istotne podczas badania okulistycznego w okresie skringingu
7. Przyjmowanie silnych / umiarkowanych inhibitorów lub induktorów cytochromu P450 3A
8. Uczestnictwo w badaniu III fazy dla LUM/IVA lub pacjenci otrzymujący LUM/IVA w ramach programu wczesnego lub rozszerzonego dostępu do leku
9. Ciąża i karmienie piersią

Oceniane punkty końcowe

- I-rzędowy PK** • Bezwzględna zmiana wartości ppFEV₁ w okresie 24 tygodni względem wartości wyjściowej

EVOLVE (NCT02347657) [14–19]

- II-rzędowe PK**
- Względna zmiana wartości ppFEV₁ w okresie 24 tygodni względem wartości wyjściowej
 - Liczba zaostrzeń płucnych w okresie 24 tygodni i estymowana roczna częstość zaostrzeń płucnych
 - Bezwzględna zmiana wartości BMI w 24 tygodniu względem wartości wyjściowej
 - Bezwzględna zmiana wartości w skali oceny jakości życia (CFQ-R) w okresie 24 tygodni względem wartości wyjściowej
 - Bezpieczeństwo
 - Czas do wystąpienia pierwszego epizodu zaostrzenia płucnego
 - Bezwzględna zmiana wyników stężenia chlorków w pocie w okresie 24 tygodni względem wartości wyjściowej
 - Bezwzględna zmiana wartości z-score BMI w 24 tygodniu względem wartości wyjściowej w populacji pacjentów poniżej 20 r.ż.
 - Bezwzględna zmiana masy ciała przez 24 tygodnie względem wartości wyjściowej
 - Parametry farmakokinetyczne

Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	TEZ/IVA + IVA	PLC	
Liczba pacjentów	248	256	
Wiek w latach, średnia (SD)	27 (11)	26 (10)	
Odsetek pacjentów <18 r.ż. (%)	23	23	
Odsetek kobiet (%)	49	49	
Odsetek pacjentów rasy białej (%)	99	99	
ppFEV ₁ , średnia (SD)	60 (15)	60 (16)	
Genotyp względem mutacji F508del	F/F		
Rodzaj mutacji białka CFTR na drugi allelu (%)	klasa V	0	
	klasa II-IV	100 (klasa II; F508del)	
Odsetek pacjentów z ppFEV ₁ <70%	73	69	
BMI, średnia (SD)	21 (3)	21 (3)	
Stężenie chlorków w pocie, średnia (SD) [mmol/l]	101 (11)	101 (10)	
Średni wynik w domenie oddechowej CFQ-R (SD)	70 (17)	70 (17)	
Terapia podstawowa (%)	Dornaza alfa	67	72
	Antybiotyki wziewne	55	63
	Kortykosteroidy wziewne	56	63
	Leki rozszerzające oskrzela	89	91
	Inhalacje hipertonicznym roztworem NaCl	51	52
	Azytromycyna	54	55
Kolonizacja <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (%)	75	71	
Interwencja			
Schemat badania	<ul style="list-style-type: none"> • TEZ/IVA – 100 mg TEZ QD; 150 mg IVA BID • PLC – BID (rano 2 tabletki, wieczorem 1 tabletka) Terapia kontynuowana przez 24 tygodnie. Leki przyjmowane 30 min. po posiłku bogatym w tłuszcze Pacjenci, którzy ukończyli 24-tygodniowy okres badania mieli możliwość uczestniczenia w fazie przedłużonej badania (EXTEND)		
Interwencja	TEZ/IVA (100 mg / 150 mg) w postaci pojedynczej tabletki podawane rano oraz IVA (150 mg) podawany wieczorem vs PLC		

EVOLVE (NCT02347657) [14–19]			
Kointerwencje	Terapia podstawowa (dornaza alfa, azytromycyna, antybiotyki wziewne, kortykosteroidy wziewne, leki rozszerzające oskrzela, inhalacje hipertonicznym roztworem NaCl)		
Okres obserwacji	<u>Skuteczność</u> : 24 tyg. <u>Bezpieczeństwo</u> : okres leczenia + 28 (±7) dni po przyjęciu ostatniej dawki leku (dodatkowy <i>follow up</i> nie obejmował pacjentów, którzy przystąpili do badania EXTEND)		
Okres leczenia	24 tygodnie		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	II A		
Randomizacja	TAK (z zastosowaniem systemu IWRS; w stosunku 1:1 ze stratyfikacją względem wieku (<18 lat lub ≥18 lat), płci i wartości ppFEV ₁ (<70% i ≥70%))		
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe		
Zaślepienie	TAK, podwójne; z zaślepieniem wyników badań spirometrii oraz stężenia chlorków w pocie w trakcie badania		
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority		
Utrata z badania, n (%)	<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <u>Przedwczesne zaprzestanie leczenia:</u> 16/251 (6) 7 – AE; 5 – wycofanie zgody; 3 – niespełnienie kryteriów włączenia; 1 – decyzja badacza <u>Utrata z badania:</u> 15/251 (6) 4 – AE; 7 – wycofanie zgody; 1 – decyzja badacza; 3- inne </td> <td style="vertical-align: top; padding-left: 20px;"> <u>Przedwczesne zaprzestanie leczenia:</u> 18/259 (7) 8 – AE; 5 – wycofanie zgody; 3 – niespełnienie kryteriów włączenia; 2 – odstępstwo od protokołu <u>Utrata z badania:</u> 17/259 (7) 8 – AE; 6 – wycofanie zgody; 3- inne </td> </tr> </table>	<u>Przedwczesne zaprzestanie leczenia:</u> 16/251 (6) 7 – AE; 5 – wycofanie zgody; 3 – niespełnienie kryteriów włączenia; 1 – decyzja badacza <u>Utrata z badania:</u> 15/251 (6) 4 – AE; 7 – wycofanie zgody; 1 – decyzja badacza; 3- inne	<u>Przedwczesne zaprzestanie leczenia:</u> 18/259 (7) 8 – AE; 5 – wycofanie zgody; 3 – niespełnienie kryteriów włączenia; 2 – odstępstwo od protokołu <u>Utrata z badania:</u> 17/259 (7) 8 – AE; 6 – wycofanie zgody; 3- inne
<u>Przedwczesne zaprzestanie leczenia:</u> 16/251 (6) 7 – AE; 5 – wycofanie zgody; 3 – niespełnienie kryteriów włączenia; 1 – decyzja badacza <u>Utrata z badania:</u> 15/251 (6) 4 – AE; 7 – wycofanie zgody; 1 – decyzja badacza; 3- inne	<u>Przedwczesne zaprzestanie leczenia:</u> 18/259 (7) 8 – AE; 5 – wycofanie zgody; 3 – niespełnienie kryteriów włączenia; 2 – odstępstwo od protokołu <u>Utrata z badania:</u> 17/259 (7) 8 – AE; 6 – wycofanie zgody; 3- inne		
Metody imputacji danych utraconych	Dla pierwszorzędnego punktu końcowego nie stosowano imputacji danych utraconych. W przypadku braku informacji o dacie wystąpienia AE i kiedy nie ma jasnych informacji, czy AE wystąpiło przed czy po 1 dawce leku, jako datę rozpoczęcia wskazuję datę otrzymania pierwszej dawki leku		
Metoda analizy wyników	mITT: <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku i u których potwierdzono występowanie mutacji F/F • bezpieczeństwo – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku 		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA (v 19.1)		
Lokalizacja badania	Kanada, Dania, Francja, Niemcy, Irlandia, Włochy, Holandia, Hiszpania, Szwecja, Szwajcaria, Wielka Brytania, USA		
Sponsor badania	Vertex Pharmaceuticals Incorporated		

EXPAND (NCT02392234) [15, 16, 29–31]

Randomizowane, wielośrodkowe badanie kliniczne typu *cross-over*, fazy III z podwójnym zaślepieniem zaprojektowane w celu wykazania skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej TEZ/IVA z IVA i monoterapii IVA w populacji pacjentów z CF heterozygotycznych pod względem mutacji *F508del* i jedną z mutacji z resztkową funkcją białka CFTR na drugim allele.

Kryteria włączenia

1. Pacjenci w wieku co najmniej 12 lat
2. Heterozygoty pod względem mutacji *F508del* i jedną z mutacji z zachowaną resztkową funkcją białka CFTR (mutacje określone w protokole)
3. $FEV_1 \geq 40\%$ i $\leq 90\%$ przewidywanej normy dostosowanej do wieku, płci i wzrostu
4. Stężenie chlorku w pocie ≥ 60 mmol/l w czasie skriningu lub potwierdzone dokumentacją medyczną lub w przypadku, gdy stężenie chlorku w pocie < 60 mmol/l dowody na chorobę zatokowo-płucną przejawiającą się co najmniej 1 z objawów:
 - a. przewlekła kolonizacja/infekcja patogenami charakterystycznymi dla CF, w tym *S. aureus*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* (szczepy śluzowe i nieśluzowe)
 - b. przewlekły kaszel i produkcja płwociny
 - c. przetrwałe nieprawidłowości w badaniu radiograficznym klatki piersiowej (np. rozstrzenie oskrzeli, niedodma, nacieki, hiperinflacja)
 - d. polipy nosowe, przewlekłe zapalenie zatok, nieprawidłowości w zatokach okołonosowych w badaniu radiograficznym lub tomografii komputerowej.
5. Choroba stabilna w ocenie badacza
6. Stosowanie skutecznych form antykoncepcji w przypadku osób aktywnych seksualnie w wieku reprodukcyjnym

Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Przebyta choroba w wywiadzie, która w ocenie badacza może wpływać na wynik badania lub stanowić dodatkowe ryzyko podczas stosowania badanego leku
2. Klinicznie istotne nieprawidłowości podczas skriningu:
 - a. hemoglobina ≤ 10 g/dl,
 - b. nieprawidłowa funkcja wątroby:
 - i. co najmniej 2 z wymienionych: $\geq 3x$ GGN AST, $\geq 3x$ GGN ALT, $\geq 3x$ GGN GGT, $\geq 3x$ GGN ALP, $\geq 2x$ GGN bilirubiny całkowitej, lub
 - ii. jakkolwiek wynik $\geq 5x$ GGN dla AST lub ALT
 - c. nieprawidłowa funkcja nerek: współczynnik filtracji kłębuszkowej ≤ 50 ml/min/1,73 m² dla osób ≥ 18 r.ż i ≤ 45 ml/min/1,73 m² dla osób 12–17 lat
3. Ostra infekcja górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenie płucne lub zmiana terapii choroby płucnej w ciągu 28 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki leku w badaniu
4. Przeszczep narządów lub komórek krwiotwórczych w wywiadzie
5. Zaćma, zmętnienie soczewki, szew Y, pierścienie blaszkowate uznane za klinicznie istotne podczas badania okulistycznego w okresie skriningu
6. Kolonizacja organizmami związanymi z szybszym pogorszeniem parametrów płucnych (np. *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa*, *Mycobacterium abscessus*)
7. Przyjmowanie zabronionych leków w określonym w protokole oknie czasowym (m.in. silnych / umiarkowanych inh bitorów lub induktorów cytochromu P450 3A)
8. Przyjmowanie innych substancji w fazie badań klinicznych w okresie 30 dni przed skriningiem
9. Ciąża lub karmienie piersią

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK	<ul style="list-style-type: none"> • Bezwzględna zmiana wartości ppFEV₁ (stanowiącej średnią z 4. i 8. tygodnia badania) względem wartości wyjściowej
II-rzędowe PK	<ul style="list-style-type: none"> • Bezwzględna zmiana średniego wyniku w domenie oddechowej kwestionariusza CFQ-R z 4. i 8. tygodnia badania względem wartości wyjściowej • Względna zmiana średniej wartości ppFEV₁ (stanowiącej średnią z 4. i 8. tygodnia badania) względem wartości wyjściowej • Bezwzględna zmiana stężenia chlorku w pocie (uśredniony wynik z 4. i 8. tygodnia badania) względem wartości wyjściowej • Bezpieczeństwo i tolerancja leku • Parametry farmakokinetyczne
Dodatkowe i eksploracyjne PK	<ul style="list-style-type: none"> • Bezwzględna zmiana BMI względem wartości wyjściowej • Częstość zaostrzeń płucnych • Zmiana średniego stężenia immunoreaktywnej trypsyny względem wartości wyjściowej • Zmiana średniego stężenia elastazy-1 w kale względem wartości wyjściowej

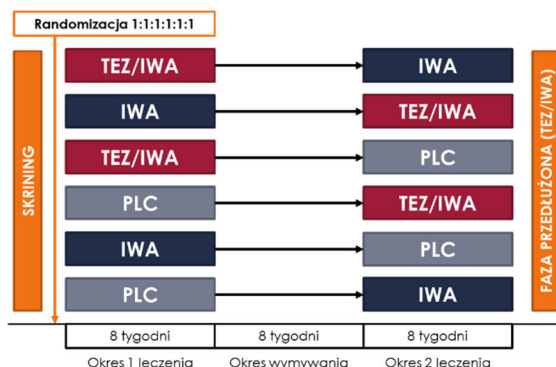
Charakterystyka populacji

Cecha populacji	TEZ/IVA + IVA	PLC	IVA
-----------------	---------------	-----	-----

EXPAND (NCT02392234) [15, 16, 29–31]				
Liczba pacjentów		83	80	81
Wiek w latach, średnia (SD)		36 (14)	33 (14)	36 (15)
Odsetek pacjentów <18 r.ż. (%)		13	14	15
Odsetek kobiet (%)		58	58	49
Odsetek pacjentów rasy białej (%)		96	96	100
ppFEV ₁ , średnia (SD)		62 (15)	62 (14)	63 (15)
Genotyp względem mutacji F508del		F/RF		
Rodzaj mutacji białka CFTR na drugi allelu (%)	klasa V	60	60	59
	klasa II–IV	40	40	41
Odsetek pacjentów z ppFEV ₁ <70%		67	68	67
BMI, średnia (SD)		24 (5)	25 (5)	25 (6)
Stężenie chlorków w pocie, średnia (SD) [mmol/l]		64 (29)	71 (24)	75 (24)
Średni wynik w domenie oddechowej CFQ-R (SD)		67 (18)	68 (18)	70 (18)
Terapia podstawowa (%)	Dornaza alfa	57	68	60
	Antybiotyki wziewne	31	29	33
	Kortykosteroidy wziewne	60	56	59
	Leki rozszerzające oskrzela	89	89	84
	Inhalacje hipertonicznym roztworem NaCl	52	49	44
	Azytromycyna	39	48	38
Kolonizacja <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (%)		63	60	56

Interwencja

Schemat badania



Badanie obejmuje okres skringu, 2 okresy leczenia po 8 tygodni zgodnie ze schematem powyżej, 8-tygodniowy okres wymywania oraz dodatkowy *follow-up* dla oceny bezpieczeństwa. Pacjenci, którzy ukończyli 24-tygodniowy okres badania mieli możliwość uczestniczenia w badaniu przedłużonym (EXTEND)

Interwencja	TEZ/IWA (100 mg / 150 mg) w postaci pojedynczej tabletki podawane rano oraz IVA (150 mg) podawany wieczorem vs PLC
Kointerwencje	Terapia podstawowa (dornaza alfa, azytromycyna, antybiotyki wziewne, kortykosteroidy wziewne, leki rozszerzające oskrzela, inhalacje hipertonicznym roztworem NaCl) oraz ibuprofen, prednizon, paracetamol

EXPAND (NCT02392234) [15, 16, 29–31]									
Okres obserwacji	Skuteczność: 24 tygodnie: 8 tyg. terapii, 8 tyg. okres wymywania (<i>washout</i>), 8 tyg. terapii z zastosowaniem innej interwencji. Bezpieczeństwo: okres leczenia + 28 (±7) dni po przyjęciu ostatniej dawki leku (dodatkowy <i>follow up</i> nie obejmował pacjentów, którzy przystąpili do badania EXTEND)								
Okres leczenia	8 tygodni								
Metodyka									
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	II A								
Randomizacja	TAK; z zastosowaniem systemu IWRS; 1:1:1:1:1 ze stratyfikacją względem wieku (<18 lat vs ≥18 lat), wartości ppFEV ₁ (<70% vs ≥70%), rodzaju mutacji CFTR (mutacja klasy V vs klasy II-IV)								
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe								
Zaślepienie	TAK, podwójne; z zaślepieniem wyników badań spirometrii oraz stężenia chlorków w pocie w trakcie badania								
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>superiority</i>								
Utrata z badania, n (%)	<table border="0"> <tr> <td>TEZ/IVA^a:</td> <td>PLC^a:</td> </tr> <tr> <td>Okres 1 leczenia: 2/84 (2)</td> <td>Okres 1 leczenia: 6/81 (7)</td> </tr> <tr> <td>1 – odstępstwo od protokołu; 1 – inne –</td> <td>2 – AE; 1 – utrata w okresie FU; 1 – odstępstwo od protokołu; 2 – wycofanie zgody</td> </tr> <tr> <td>Okres 2 leczenia: 0/78 (0)</td> <td>Okres 2 leczenia: 0/81 (0)</td> </tr> </table>	TEZ/IVA^a:	PLC^a:	Okres 1 leczenia: 2/84 (2)	Okres 1 leczenia: 6/81 (7)	1 – odstępstwo od protokołu; 1 – inne –	2 – AE; 1 – utrata w okresie FU; 1 – odstępstwo od protokołu; 2 – wycofanie zgody	Okres 2 leczenia: 0/78 (0)	Okres 2 leczenia: 0/81 (0)
TEZ/IVA^a:	PLC^a:								
Okres 1 leczenia: 2/84 (2)	Okres 1 leczenia: 6/81 (7)								
1 – odstępstwo od protokołu; 1 – inne –	2 – AE; 1 – utrata w okresie FU; 1 – odstępstwo od protokołu; 2 – wycofanie zgody								
Okres 2 leczenia: 0/78 (0)	Okres 2 leczenia: 0/81 (0)								
Metody imputacji danych utraconych	Dla pierwszorzędowego punktu końcowego nie stosowano imputacji danych utraconych. W przypadku braku informacji o dacie wystąpienia AE i nie ma jasnych informacji, czy AE wystąpiło przed czy po 1 dawce leku, jako datę rozpoczęcia wskazują datę otrzymania pierwszej dawki leku								
Metoda analizy wyników	mITT: <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku i u których potwierdzono występowanie mutacji F/F • bezpieczeństwo – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku 								
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA (v 19.1)								
Lokalizacja badania	Australia, Belgia, Kanada, Francja, Niemcy, Izrael, Włochy, Holandia, Szwajcaria, Wielka Brytania, USA								
Sponsor badania	Vertex Pharmaceuticals Incorporated								

a) Źródło danych: Statistical Review FDA (Symdeko)

VX-103 (NCT02070744) [23]

Randomizowane, wielośrodkowe badanie kliniczne fazy II z podwójnym zaślepieniem i niezaślepioną fazą przedłużoną, zaprojektowane w celu wykazania skuteczności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki/farmakodynamiki terapii skojarzonej TEZ z IVA w leczeniu CF w populacji pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji *F508del*.

Kryteria włączenia

1. Pacjenci w wieku co najmniej 18 lat
2. Pacjenci homozygotyczni pod względem mutacji *F508del*
3. FEV₁ ≥40% i ≤90% przewidywanej normy dostosowanej do wieku, płci i wzrostu
4. Stabilna CF w ocenie badacza
5. Stosowanie skutecznych form antykoncepcji w przypadku osób aktywnych seksualnie w wieku reprodukcyjnym

Kryteria wykluczenia

1. Przebyta choroba w wywiadzie, która w ocenie badacza może wpływać na wynik badania lub stanowić dodatkowe ryzyko podczas stosowania badanego leku
2. Ciąża i karmienie piersią (wymagany jest negatywny wynik testu ciążowego w przypadku kobiet w okresie rozrodczym)
3. Uczestnikiem badania nie może być osoba bezpośrednio zaangażowana w prowadzenie badania lub blisko spokrewniona z osobą zaangażowaną w prowadzenie badania

Oceniane punkty końcowe**I-rzędowy PK**

- Bezpieczeństwo (faza podwójnie zaślepiena (I) i przedłużona (II))

Faza I badania (podwójnie zaślepiena):

- Bezwzględna zmiana wartości ppFEV₁ w okresie 12 tygodni względem wartości wyjściowej
- Względna zmiana średniej wartości ppFEV₁ w okresie 12 tygodni względem wartości wyjściowej
- Bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie w okresie 12 tygodni względem wartości wyjściowej
- Bezwzględna zmiana masy ciała po 12 tygodni względem wartości wyjściowej
- Bezwzględna zmiana wartości BMI po 12 tygodni względem wartości wyjściowej
- Bezwzględna zmiana wartości w domenie oddechowej skali oceny jakości życia (CFQ-R) w okresie 12 tygodni względem wartości wyjściowej
- Parametry farmakokinetyczne

II-rzędowy PK

Faza II badania (niezaślepiena):

- Bezwzględna zmiana wartości ppFEV₁ w okresie 40 tygodni względem wartości wyjściowej
- Względna zmiana średniej wartości ppFEV₁ w okresie 40 tygodni względem wartości wyjściowej
- Bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie w okresie 40 tygodni względem wartości wyjściowej
- Bezwzględna zmiana masy ciała po 40 tygodniach względem wartości wyjściowej
- Bezwzględna zmiana wartości BMI po 40 tygodniach względem wartości wyjściowej
- Bezwzględna zmiana wartości w domenie oddechowej w skali oceny jakości życia (CFQ-R) w okresie 40 tygodni względem wartości wyjściowej

Charakterystyka populacji

Cecha populacji		TEZ/IVA [100 mg QD / 150 mg BID]	PLC
Liczba pacjentów		15	13
Wiek w latach, średnia (SD)		27 (5)	30 (11)
Odsetek pacjentów <18 r.ż. (%)		0	0
Odsetek kobiet (%)		47	23
Odsetek pacjentów rasy białej (%)		bd	bd
ppFEV ₁ , średnia (SD)		bd	bd
Genotyp względem mutacji <i>F508del</i>		F/F	
Rodzaj mutacji białka CFTR na drugi allelu (%)	klasa V	0	
	klasa II-IV	100 (klasa II, <i>F508 del</i>)	
Odsetek pacjentów z ppFEV ₁ <70%		bd	bd

VX-103 (NCT02070744) [23]			
BMI, średnia (SD)		bd	bd
Stężenie chlorków w pocie, średnia (SD) [mmol/l]		bd	bd
Średnia ocena jakości życia (CFQ-R domena oddechowa) (SD)		bd	bd
Terapia podstawowa (%)	Dornaza alfa		
	Antybiotyki wziewne		
	Kortykosteroidy wziewne		
	Leki rozszerzające oskrzela	bd	bd
	Inhalacje hipertonicznym roztworem NaCl		
	Azytromycyna		
Kolonizacja <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (%)		bd	bd
Interwencja			
Schemat badania	Faza I (podwójnie zaślepiona) → Faza II (niezaślepiona) Faza I: 4 ramiona 1. TEZ 50 mg BID + IVA 150 mg BID 2. PLC (w schemacie zgodnym ze schematem z ramienia 1) 3. TEZ 100 mg QD + IVA 150 mg BID 4. PLC (w schemacie zgodnym ze schematem z ramienia 3) Faza II (niezaślepiona) TEZ 100 mg QD + IVA 150 mg BID		
	Terapia kontynuowana przez 12 tygodni. Pacjenci, którzy ukończyli 12-tygodniową fazę zaślepioną mieli możliwość uczestniczenia w fazie przedłużonej (48 tygodni). W analizie uwzględniono wyłącznie wyniki ramienia 3. i 4. oraz fazy przedłużonej.		
Interwencja	TEZ (100 mg) w postaci 2 tabletek po 50 mg podawanych raz dziennie; IVA w postaci tabletki 150 mg podawany 2 x dziennie vs PLC		
Kointerwencje	bd		
Okres obserwacji	Faza I badania: 12 tygodni Faza II badania: 48 tygodni		
Okres leczenia	Faza I badania: 12 tygodni Faza II badania: 48 tygodni		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	II A ^a		
Randomizacja	TAK (bd)		
Ukrycie kodu alokacji	bd		
Zaślepienie	TAK ^a		
Testowana hipoteza wyjściowa	bd		
Utrata z badania, n (%)	Faza I:		Faza II:
	TEZ/IVA: 0/15 (0)	PLC: 0/13 (0) ^b	3/27 (11) 2 – wycofanie zgody; 1 – inne

VX-103 (NCT02070744) [23]	
Metody imputacji danych utraconych	bd
Metoda analizy wyników	mITT – wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA (v 19.0)
Lokalizacja badania	USA
Sponsor badania	Vertex Pharmaceuticals Incorporated

a) Faza przedłużona stanowiła badanie otwartej próby.

b) 1 pacjent z 14 zrandomizowanych nie otrzymał ani jednej dawki leku i nie był uwzględniany w analizie.

VX-112 (NCT02730208) [24–28]

Randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy II z podwójnym zaślepieniem, zaprojektowane w celu oceny bezpieczeństwa oraz efektu terapii skojarzonej TEZ/IVA z IVA na podstawie zmiany wyników badań obrazowych klatki piersiowej w leczeniu CF w populacji pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del.

Kryteria włączenia

1. Pacjenci w wieku co najmniej 12 lat
2. Potwierdzona diagnoza CF zdefiniowana jako stężenie chlorku w pocie ≥ 60 mmol/l (metoda ilościowej jonoforezy pilokarpinowej)
3. Pacjenci homozygotyczni pod względem mutacji F508del
4. ppFEV₁ $\geq 70\%$ przewidywanej normy dostosowanej do wieku, płci i wzrostu
5. Choroba stabilna w ocenie badacza
6. Stosowanie skutecznych form antykoncepcji w przypadku osób aktywnych seksualnie w wieku reprodukcyjnym

Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Przebyta choroba w wywiadzie, która w ocenie badacza może wpływać na wynik badania lub stanowić dodatkowe ryzyko podczas stosowania badanego leku
2. Ostre zakażenie górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenie płucne lub zmiany w terapii podstawowej choroby płucnej (w tym antybiotykoterapii) w okresie 28 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leku
3. Ciąża i karmienie piersią
4. Klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych podczas skriningu:
 - a. hemoglobina ≤ 10 g/dl,
 - b. nieprawidłowa funkcja wątroby:
 - i. co najmniej 2 z wymienionych: $\geq 3x$ GGN AST, $\geq 3x$ GGN ALT, $\geq 3x$ GGN GGT, $\geq 3x$ GGN ALP, $\geq 2x$ GGN bilirubiny całkowitej, lub
 - ii. jakkolwiek wynik $\geq 5x$ GGN dla AST lub ALT
 - c. nieprawidłowa funkcja nerek: współczynnik filtracji kłębuszkowej ≤ 50 ml/min/1,73 m² dla osób ≥ 18 r.ż. i ≤ 45 ml/min/1,73 m² dla osób 12–17 lat
5. Przeszczep narządów lub komórek krwiotwórczych w wywiadzie
6. Zaćma, zmętnienie soczewki, szew Y, pierścienie blaszkowate uznane za klinicznie istotne podczas badania okulistycznego w okresie skriningu
7. Kolonizacja organizmami związanymi z szybszym pogorszeniem parametrów płucnych (np. *Burkholderia cenocepacia*, *burkholderia dolosa*, *Mycobacterium abscessus*)
8. Uczestnikiem badania nie może być osoba bezpośrednio zaangażowana w prowadzenie badania lub blisko spokrewniona z osobą zaangażowaną w prowadzenie badania
9. Przeciwwskazania do wykonania badania obrazowego klatki piersiowej

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK	<ul style="list-style-type: none"> • Bezwzględna zmiana ogólnego wyniku w skali oceny badań obrazowych klatki piersiowej w niskodawkowej TK (Brody/CF-CT scoring system) po 72 tygodniach względem wartości wyjściowej (wyn k ogólny)
II-rzędowe PK	<ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo
Pozostałe PK	<ul style="list-style-type: none"> • Bezwzględna zmiana w skali oceny badań obrazowych klatki piersiowej w niskodawkowej TK (Brody/CF-CT) po 72 tygodniach względem wartości wyjściowej (wyniki w podskalach) • Bezwzględna zmiana ppFEV₁ w 72 tygodniu względem wartości wyjściowej • Bezwzględna zmiana w innych parametrach spirometrycznych (FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, FEF_{25-75%}) • Zmiana wyniku w domenie oddechowej (i innych domenach) CFQ-R • Bezwzględna zmiana BMI i BMI z-score w okresie 72 tygodni • Zaostrzenia płucne • Zmiana wyniku SF-36

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	TEZ/IVA + IVA	PLC
Liczba pacjentów	20	21
Wiek w latach, średnia (SD)	20 (8)	20 (9)
Odsetek pacjentów <18 r.ż. (%)	40	52
Odsetek kobiet (%)	55	48
Odsetek pacjentów rasy białej (%)	100	100

VX-112 (NCT02730208) [24–28]			
ppFEV ₁ , średnia (SD)	91 (16)	87 (13)	
Genotyp względem mutacji F508del	F/F		
Rodzaj mutacji białka CFTR na drugi allelu (%)	Mutacja klasy V	0	
	Mutacja klasy II–IV	100 (klasa II; F508del)	
Odsetek pacjentów z ppFEV ₁ <70%	10	10	
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	22 (4)	21 (3)	
Stężenie chlorków w pocie, średnia (SD) [mmol/l]	101 (11)	102 (9)	
Średnia ocena jakości życia (CFQ-R domena oddechowa) (SD)	77 (13)	82 (12)	
Terapia podstawowa (%)	Dornaza alfa	65	81
	Antybiotyki wziewne	15	0
	Kortykosteroidy wziewne	55	48
	Leki rozszerzające oskrzela	75	71
	Inhalacje hipertonicznym roztworem NaCl	60	48
	Azytromycyna	bd	bd
Kolonizacja <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (%)	55	62	
Interwencja			
Schemat badania	<ul style="list-style-type: none"> • TEZ/IVA – 100 mg TEZ QD; 150 mg IVA BID • PLC – BID (w schemacie odpowiadającym interwencji) Terapia kontynuowana przez 72 tygodnie		
Interwencja	TEZ/IVA (100 mg / 150 mg) w postaci pojedynczej tabletki podawane rano oraz IVA (150 mg) podawany wieczorem vs PLC		
Kointerwencje	terapia podstawowa		
Okres obserwacji	72 tygodnie (+28 dni po zakończeniu leczenia - dodatkowy follow-up dla oceny bezpieczeństwa)		
Okres leczenia	72 tygodnie		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	II A		
Randomizacja	TAK (z zastosowaniem systemu IWRS; 1:1)		
Ukrycie kodu alokacji	prawidłowe		
Zaślepienie	TAK (pacjenci, personel, badacz, dodatkowo zespół badania, pacjent i opiekun nie byli świadomi wyników TK)		
Testowana hipoteza wyjściowa	w badaniu nie testowano żadnej hipotezy		
Utrata z badania, n (%)	0/20 (0)	1/21 (5) 1 – wycofanie zgody	
Metody imputacji danych utraconych	Nie stosowano imputacji danych utraconych dla pierwszorzędowego punktu końcowego		

VX-112 (NCT02730208) [24–28]

Metoda analizy wyników	MITT – w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA (v 21.0)
Lokalizacja badania	Australia
Sponsor badania	Vertex Pharmaceuticals Incorporated

C.2. Populacja pacjentów w wieku 6–11 lat

EMBRACE (NCT03559062) [33–37]

Randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy III z podwójnym zaślepieniem, zaprojektowane w celu oceny bezpieczeństwa oraz efektu terapii skojarzonej TEZ/IVA z IVA w leczeniu CF w populacji pacjentów w wieku 6–11 lat homozygotycznych pod względem mutacji F508del lub heterozygotycznych – z mutacją F508del na jednym allelu i mutacją z resztkową funkcją białka CFTR na drugim allelu.

Najważniejsze kryteria włączenia

1. Wiek 6–11 lat
2. Masa ciała ≥ 15 kg
3. Potwierdzona diagnoza CF:
 - a. W przypadku pacjentów F/F – stężenie chlorków w pocie ≥ 60 mmol/l (metoda ilościowej jonoforezy pilokarpinowej)
 - b. W przypadku pacjentów F/RF – stężenie chlorków w pocie ≥ 60 mmol/l (metoda ilościowej jonoforezy pilokarpinowej) lub w przypadku, gdy stężenie chlorków w pocie < 60 mmol/l dowody na chorobę zatokowo-płucną przejawiającą się co najmniej 1 z objawów:
 - i. przewlekła kolonizacja/infekcja – pozytywne testy dla co najmniej dwóch szczepów w okresie 6 miesięcy, z co najmniej jednym patogenem charakterystycznym dla CF, w tym *S. aureus*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* (szczepy śluzowe i nieśluzowe)
 - ii. przewlekły kaszel i produkcja płwociny
 - iii. przetrwałe nieprawidłowości w badaniu radiograficznym klatki piersiowej (np. rozstrzenie oskrzeli, niedodma, nacieki, hiperinflacja)
 - iv. polipy nosowe, przewlekłe zapalenie zatok, nieprawidłowości w zatokach okołonosowych w badaniu radiograficznym lub tomografii komputerowej
 - v. dowody na chorobę żołądkowo-jelitową zgodną z rozpoznaniem CF
 - vi. istotne opóźnienie zwiększania wzrostu i masy ciała zgodne z rozpoznaniem CF
4. Pacjenci homozygotyczni pod względem mutacji F508del lub heterozygotyczni – z mutacją F508del na jednym allelu i mutacją z resztkową funkcją białka CFTR na drugim allelu
5. ppFEV1 $\geq 70\%$ po dostosowaniu ze względu na wiek, płeć i wzrost
6. $LCI_{2,5} \geq 7,5$
7. Stabilna choroba w ocenie badacza
8. Zdolność do połykania tabletek

EMBRACE (NCT03559062) [33–37]

Najważniejsze kryteria wykluczenia

- Przebyta choroba w wywiadzie, która w ocenie badacza może wpływać na wynik badania lub stanowić dodatkowe ryzyko podczas stosowania badanego leku, w tym klinicznie istotna marskość wątroby z nadciśnieniem wrotnym, obecne czynniki ryzyka dla zaburzenia rytmu serca typu *Torsade de pointes*
- Klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych podczas skriningu:
 - hemoglobina <10 g/dl,
 - nieprawidłowa funkcja wątroby:
 - co najmniej 2 z wymienionych: ≥3x GGN AST, ≥3x GGN ALT, ≥3x GGN GGT, ≥3x GGN ALP, ≥2x GGN bilirubiny całkowitej, lub
 - jakkolwiek wynik ≥5x GGN dla AST lub ALT
 - nieprawidłowa funkcja nerek: współczynnik filtracji kłębuszkowej ≤45 ml/min/1,73 m²
- Ostre zakażenie górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenie płucne lub zmiany w terapii podstawowej choroby płucnej (w tym antybiotykoterapii) w okresie 28 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leku
- Kolonizacja organizmami związanymi z szybszym pogorszeniem parametrów płucnych (np. *Burkholderia cenocepacia*, *burkholderia dolosa*, *Mycobacterium abscessus*)
- Przeszczep narządów lub komórek krwiotwórczych w wywiadzie
- Uczestnictwo w badaniu dotyczącym leku badanego lub terapii komercyjnie dostępnymi modulatorami CFTR, jeśli nie zostały spełnione następujące wymagania:
 - przejście okresu wymywania trwającego 30 dni lub 5 okresów półtrwania badanego leku przed skriningiem, w zależności który trwał dłużej,
 - przejście 28-dniowego okresu wymywania przed 1. wizytą, w przypadku badanego lumakaftoru/iwakaftoru lub Orkambi / Kalydeco wydawanych z przepisu lekarza

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK	<ul style="list-style-type: none"> Zmiana bezwzględna LCl_{2,5} w okresie 8 tygodni względem wartości wyjściowej
II-rzędowe PK	<ul style="list-style-type: none"> Bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie w okresie 8 tygodni względem wartości wyjściowej Bezwzględna zmiana wartości w domenie oddechowej w skali oceny jakości życia (CFQ-R) w okresie 8 tygodni względem wartości wyjściowej Bezpieczeństwo
Pozostałe PK	<ul style="list-style-type: none"> Zmiana bezwzględna LCl_{5,0} w okresie 8 tygodni względem wartości wyjściowej Bezwzględna zmiana ppFEV₁ w 8 tygodniu względem wartości wyjściowej Bezwzględna zmiana wskaźnika wagi (ang. <i>Weight/weight-for-age z score</i>) Bezwzględna zmiana wskaźnika wzrostu (ang. <i>Height/height-for-age z score</i>) Bezwzględna zmiana wskaźnika BMI (ang. <i>BMI/BMI-for-age z score</i>) Tolerancja leku Bezwzględna zmiana elastazy-1 w kale względem wartości wyjściowej Bezwzględna zmiana stężenia immunoreaktywnego trypsynogenu w surowicy względem wartości wyjściowej

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	TEZ/IVA + IVA	IVA	PLC
Liczba pacjentów	54	3	10
Wiek w latach, średnia (SD)	8,5 (1,7)	9,0 (1,7)	9,0 (1,7)
Odsetek pacjentów <18 r.ż. (%)	100	100	100
Odsetek kobiet (%)	53,7	66,7	60,0
Odsetek pacjentów rasy białej (%)	94,4	100	100
ppFEV ₁ , średnia (SD)	86,5 (12,9)	89,1 (5,7)	89,6 (10,1)
Genotyp względem mutacji F508del (%)	F/F: 77,8 F/RF: 22,2	F/F: 0 F/RF: 100	F/F: 100 F/RF: 0
Rodzaj mutacji białka CFTR na drugim allelu (%)	klasa V klasa II–IV	bd	bd
LCl _{2,5} , średnia (SD)	9,56 (2,06)	8,60 (1,40)	9,67 (1,65)
Odsetek pacjentów z ppFEV ₁ <70%	0	0	0

EMBRACE (NCT03559062) [33–37]			
BMI, średnia (SD)	16,13 (1,66)	15,98 (1,58)	16,17 (1,02)
Stężenie chlorków w pocie, średnia (SD) [mmol/l]	99,2 (19,5) ^a	100,7 (9,6)	103,8 (7,5)
Średni wynik w domenie oddechowej CFQ-R (SD)	84,6 (11,4)	bd	bd
Kolonizacja <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (%)	bd	bd	bd
Interwencja			
Schemat badania	Populacja F/F • TEZ/IVA – 50 mg (pacjenci <40 kg) lub 100 mg (pacjenci ≥40 kg) TEZ QD; 75 mg (pacjenci <40 kg) lub 150 mg (pacjenci ≥40 kg) IVA BID • PLC – BID (w schemacie odpowiadającym interwencji)		
	Populacja F/RF • TEZ/IVA – 50 (pacjenci <40 kg) lub 100 mg (pacjenci ≥40 kg) TEZ QD; 75 (pacjenci <40 kg) lub 150 mg (pacjenci ≥40 kg) IVA BID • IVA – 75 (pacjenci <40 kg) lub 150 mg (pacjenci ≥40 kg) IVA BID; PLC BID (w schemacie odpowiadającym interwencji)		
Interwencja	Populacja F/F: TEZ/IVA (100 mg / 150 mg lub 50 mg / 75 mg) w postaci pojedynczej tabletki podawane rano oraz IVA (150 mg lub 75 mg) podawany wieczorem vs PLC Populacja F/RF: TEZ/IVA (100 mg / 150 mg lub 50 mg / 75 mg) w postaci pojedynczej tabletki (oraz PLC odpowiadające IVA) podawane rano oraz IVA (150 mg lub 75 mg) podawany wieczorem vs IVA (150 mg lub 75 mg) + PLC odpowiadające TEZ/IVA podawane rano oraz IVA (150 mg lub 75 mg) podawany wieczorem		
Kointerwencje	terapia podstawowa		
Okres obserwacji	16 tygodni: 4 tyg. okres wymywania (<i>washout</i>) ^b , 8 tyg. okres leczenia; 4 tyg. dodatkowy follow-up dla oceny bezpieczeństwa (pacjenci, którzy ukończyli 8-tygodniowy okres leczenia mieli możliwość uczestniczenia w dodatkowym 96-tygodniowym badaniu przedłużonym)		
Okres leczenia	8 tygodni		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	II A		
Randomizacja	TAK (z zastosowaniem systemu IXRS, 4:1) ze stratyfikacją ze względu na genotyp (F/F lub F/RF)		
Ukrycie kodu alokacji	prawidłowe		
Zaślepienie	TAK (pacjenci, personel, badacz, ocena punktów końcowych)		
Testowana hipoteza wyjściowa	brak		

EMBRACE (NCT03559062) [33–37]			
Utrata z badania, n (%)	1/54 (1,9) 1 – pacjent nie spełniał kryteriów włączenia do badania	0/3 (0)	0/10 (0)
Metody imputacji danych utraconych	Nie imputowano danych utraconych		
Metoda analizy wyników	mITT – w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA (v 21.0)		
Lokalizacja badania	Australia, Belgia, Dania, Francja, Niemcy, Irlandia, Polska, Szwajcaria, UK		
Sponsor badania	Vertex Pharmaceuticals Incorporated		

IXRS – interaktywny system odpowiedzi głosowej lub internetowej;

a) dane dostępne dla 51 dzieci; b) w przypadku pacjentów uprzednio przyjmujących modulatory CFTR (Orkambi: n=3; Kalydeco: n=0).

ENTRUST (NCT02953314) [37–41]

Wieloośrodkowe, dwuczęściowe (część A, część B) otwarte badanie kliniczne fazy III, zaprojektowane w celu oceny parametrów farmakokinetycznych, bezpieczeństwa oraz skuteczności terapii skojarzonej TEZ/IVA z IVA w leczeniu CF w populacji pacjentów w wieku 6–11 lat homozygotycznych pod względem mutacji F508del lub heterozygotycznych – z mutacją F508del na jednym allelu i mutacją z resztkową funkcją białka CFTR na drugim allelu.

Kryteria włączenia

Część B^a:

- Wiek 6–11 lat
- Masa ciała ≥15 kg
- Pacjenci homozygotyczni pod względem mutacji F508del lub heterozygotyczni – z mutacją F508del na jednym allelu i mutacją z resztkową funkcją białka CFTR na drugim allelu
- Potwierdzona diagnoza CF, stabilna w ocenie badacza:
 - W przypadku pacjentów F/F – stężenie chlorków w pocie ≥60 mmol/l (metoda ilościowej jonoforezy pilokarpinowej)
 - W przypadku pacjentów F/RF – stężenie chlorków w pocie ≥60 mmol/l (metoda ilościowej jonoforezy pilokarpinowej) lub w przypadku, gdy stężenie chlorków w pocie <60 mmol/l dowody na chorobę zatokowo-płucną przejawiającą się co najmniej 1 z objawów:
 - przewlekła kolonizacja/infekcja – pozytywne testy dla co najmniej dwóch szczepów w okresie 6 miesięcy, z co najmniej jednym patogenem charakterystycznym dla CF)
 - przewlekły kaszel i produkcja płwociny
 - przetrwale nieprawidłowości w badaniu radiograficznym klatki piersiowej
 - polipy nosowe i przewlekłe zapalenie zatok w badaniu radiograficznym lub tomografii komputerowej
 - dowody na chorobę żołądkowo-jelitową zgodną z rozpoznaniem CF
 - istotne opóźnienie zwiększania wzrostu i masy ciała zgodne z rozpoznaniem CF
- ppFEV1 ≥ 40% po dostosowaniu ze względu na wiek, płeć, wzrost i pochodzenie etniczne
- Zdolność do połykania tabletek

Najważniejsze kryteria wykluczenia

Część B^a:

- Przebyta choroba w wywiadzie, która w ocenie badacza może wpływać na wynik badania lub stanowić dodatkowe ryzyko podczas stosowania badanego leku, w tym klinicznie istotna marskość wątroby z nadciśnieniem wrotnym, obecne czynniki ryzyka dla zaburzenia rytmu serca typu *Torsade de pointes*
- Klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych podczas skringingu:
 - hemoglobina ≤10 g/dl,
 - nieprawidłowa funkcja wątroby:
 - co najmniej 2 z wymienionych: ≥3x GGN AST, ≥3x GGN ALT, ≥3x GGN GGT, ≥3x GGN ALP, ≥2x GGN bilirubiny całkowitej, lub
 - jakkolwiek wynik ≥5x GGN dla AST lub ALT
 - nieprawidłowa funkcja nerek: współczynnik filtracji kłębuszkowej ≤45 ml/min/1,73 m²
- Ostre zakażenie górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenie płucne lub zmiany w terapii podstawowej choroby płucnej (w tym antybiotykoterapii) w okresie 28 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leku
- Kolonizacja organizmami związanymi z szybszym pogorszeniem parametrów płucnych (np. *Burkholderia cenocepacia*, *burkholderia dolosa*, *Mycobacterium abscessus*)
- Przeszczep narządów lub komórek krwiotwórczych w wywiadzie

ENTRUST (NCT02953314) [37–41]

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK	<p>Część B^a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo
II-rzędowe PK	<p>Część B^a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Parametry farmakokinetyczne, • Bezwzględna i względna zmiana ppFEV₁ w okresie 24 tygodni względem wartości wyjściowej • Bezwzględna zmiana masy ciała oraz wskaźnika masy ciała (ang. <i>Weight/weight-for-age z score</i>) w 24 tygodniu względem wartości wyjściowej • Bezwzględna zmiana wzrostu oraz wskaźnika wzrostu (ang. <i>Height/height-for-age z score</i>) w 24 tygodniu względem wartości wyjściowej • Bezwzględna zmiana BMI oraz wskaźnika BMI (ang. <i>BMI/BMI-for-age z score</i>) w 24 tygodniu względem wartości wyjściowej • Bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie w okresie 4 i 24 tygodni względem wartości wyjściowej • Bezwzględna zmiana wartości w domenie oddechowej w skali oceny jakości życia (CFQ-R) w okresie 24 tygodni względem wartości wyjściowej

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	Część B ^a			
Liczba pacjentów	70			
Wiek w latach, średnia (SD)	8,1 (1,8)			
Odsetek pacjentów <18 r.ż. (%)	100			
Odsetek kobiet (%)	48,6			
Odsetek pacjentów rasy białej (%)	97,1			
ppFEV ₁ , średnia (SD)	91,1 (12,3)			
Genotyp względem mutacji F508del (%)	F/F: 87,1 F/RF: 12,9			
Rodzaj mutacji białka CFTR na drugi allelu (%)	<table border="0"> <tr> <td>klasa V</td> <td rowspan="2">bd</td> </tr> <tr> <td>klasa II–IV</td> </tr> </table>	klasa V	bd	klasa II–IV
klasa V	bd			
klasa II–IV				
Odsetek pacjentów z ppFEV ₁ <70%	bd			
BMI, średnia (SD)	17,44 (2,69)			
Stężenie chlorków w pocie, średnia (SD) [mmol/l]	99,1 (19,2) ^b			
Średni wynik w domenie oddechowej CFQ-R (SD)	81,8 (13,8)			
██████████	███			
██████████████████	███			
████████████████████	███			
████████████████████	███			
██████████████████	███			
██████████████████	███			
██████████████████	███			
Kolonizacja <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (%)	bd			

Interwencja

Schemat badania	TEZ/IVA + IVA – 50 mg (pacjenci <40 kg) lub 100 mg (pacjenci ≥40 kg) TEZ QD; 75 mg (pacjenci <40 kg) lub 150 mg (pacjenci ≥40 kg) IVA BID
------------------------	---

ENTRUST (NCT02953314) [37–41]	
Interwencja	TEZ/IVA (100 mg / 150 mg lub 50 mg / 75 mg) w postaci pojedynczej tabletki podawane rano oraz IVA (150 mg lub 75 mg) podawany wieczorem
Kointerwencje	terapia podstawowa
Okres obserwacji	Do 32 tygodni: 4 tyg. okres wymywania (<i>washout</i>) ^c , 24 tyg. okres leczenia; 4 tyg. dodatkowy <i>follow-up</i> dla oceny bezpieczeństwa (pacjenci, którzy ukończyli 24-tygodniowy okres leczenia mieli możliwość uczestniczenia w dodatkowym 96-tygodniowym badaniu przedłużonym bez 4-tygodniowego okresu <i>follow-up</i>)
Okres leczenia	24 tyg.
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IID
Randomizacja	Brak
Ukrycie kodu alokacji	Nd
Zaślepienie	Brak
Testowana hipoteza wyjściowa	Brak
Utrata z badania, n (%)	3/70 (4,3%) 1 – AE 2 – wycofanie zgody
Metody imputacji danych utraconych	Nie imputowano danych utraconych
Metoda analizy wyników	mITT – w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA (v 21.0)
Lokalizacja badania	Kanada, USA
Sponsor badania	Vertex Pharmaceuticals Incorporated

a) W niniejszej analizie nie uwzględniono części A badania, która dotyczyła oceny farmakokinetyki, bezpieczeństwa i tolerancji terapii skojarzonej TEZ/IVA i IVA u dzieci z CF z genotypami F/F, F/RF lub mutacją bramkującą, jak również dzieci posiadające mutację na drugim allelu nieodpowiadającą *in vitro* na terapię TEZ lub IVA, nie przedstawiono rozkładu poszczególnych genotypów, wyniki przedstawiono łącznie; b) dane dostępne dla 64 dzieci; c) 6 dzieci, które ukończyły część A badania rozpoczęło terapię w ramach części B bez okresu wymywania (*washout*).

Aneks D. Szczegółowa ocena wiarygodności włączonych badań

D.1. Badania RCT

Szczegóły badania	
Referencja	EVOLVE
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja oceniana:	TEZ/IVA + IVA
Komparator:	PLC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Bezwzględna zmiana wartości ppFEV ₁ w okresie 24 tygodni względem wartości wyjściowej
Określ oceniany wynik liczbowy.	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Protokół badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Tabela 80.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań EVOLVE na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja 1:1 z wykorzystaniem systemu IWRT (<i>Interactive Web Response Technology</i>) z zastosowaniem listy kodów randomizacyjnych przygotowanej przez wyznaczoną firmę. Randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją względem wieku (<18 lat lub ≥18 lat), płci i wartości ppFEV ₁ (<70% i ≥70%).	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak znaczących różnic pomiędzy analizowanymi grupami pod względem parametrów wyjściowych.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie z zaślepieniem pacjentów, badaczy, personelu sponsora bezpośrednio zaangażowanego w prowadzenie badania. PLC przygotowane w formie jednakowych do IVA i TEZ tabletek, stosowane w jednakowym schemacie.	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Pacjenci przyjmowali terapię w identycznych tabletkach w jednakowych schematach niezależnie od przydzielonej grupy. Wyniki badań spirometrycznych i stężenia chloroku w pocie podlegały zaślepieniu, dzięki czemu opiekunowie i personel na podstawie uzyskiwanych wyników nie byli w stanie stwierdzić, do której grupy pacjent został przypisany. Analiza punktów końcowych była prowadzona w ramach podwójnie zaślepionej fazy badania.	N
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	ND	ND
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	ND	ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przypisanej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	ND	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analizowano dane wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (bezpieczeństwo) oraz ostatecznie spełnili wszystkie kryteria włączenia (skuteczność) (mITT)	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analizę przeprowadzono dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. 6,6% danych zostało utraconych w ramieniu PLC i 6% w ramieniu TEZ/IVA.	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Zastosowano odpowiednią metodę pomiaru punktu końcowego. Parametr FEV ₁ uzyskany w badaniu spirometrycznym przeprowadzonym zgodnie z wytycznymi American Thoracic Society Guidelines; ppFEV ₁ obliczano przy użyciu standardu Wang'a (dla pacjentów płci żeńskiej w wieku 12–15 lat i męskiej w wieku 12–17 lat) lub standardu Hankinsona (dla kobiet w wieku ≥16 lat i mężczyzna ≥18 lat).	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Oceny punktu końcowego dokonano w jednakowy sposób, z zastosowaniem tej samej definicji, przy użyciu tych samych metod we wszystkich grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Osoba oceniająca punkt końcowy nie była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik. Ocena musiała być potwierdzona przez zaślepiiony zespół badaczy.	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależne dane?	Analiza zgodna z planem analizy uwzględnionym w protokole. Ocena odbywała się zanim dostępne były niezależne dane.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Dane dla analizowanego punktu końcowego przedstawiono zgodnie z ustaloną a priori definicją.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Sposób analizy wyników jest jednoznaczny. Wynik przedstawiono jako zmianę wartości ppFEV ₁ względem wartości w baseline. Punkt końcowy zdefiniowany w protokole pokrywa się z analizowanym w publikacji. W publikacji przedstawiono zdefiniowaną w protokole metodę analizy wyniku (MMRM).	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: NISKIE		

Szczegóły badania

Referencja:

Projekt badania

Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych

Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych

Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja oceniana: Komparator:

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

Określ oceniany wynik liczbowy.

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)

do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem

niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy

nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania

Protokół badania

Plan analizy statystycznej (SAP)

Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)

Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)

"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)

Abstrakty konferencyjne dot. badania

Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)

Wniosek do komisji etyki badań

Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)

Osobista komunikacja z badaczem

Osobista komunikacja ze sponsorem

Tabela 81.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badań EXPAND na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja 1:1:1:1:1 z wykorzystaniem systemu IWRT (<i>Interactive Web Response Technology</i>) z zastosowaniem listy kodów randomizacyjnych przygotowanej przez wyznaczoną firmę. Randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją względem wieku (<18 lat vs ≥18 lat), wartości ppFEV ₁ (<70% vs ≥70%), rodzaju mutacji CFTR (mutacja klasy V vs klasy II-IV)	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak znaczących różnic pomiędzy analizowanymi grupami pod względem parametrów wyjściowych.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie z zaślepieniem pacjentów, badaczy, personelu sponsora bezpośrednio zaangażowanego w prowadzenie badania. PLC przygotowane w formie jednakowych do IVA i TEZ tabletek, stosowane w jednakowym schemacie.	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Pacjenci przyjmowali terapię w identycznych tabletkach w jednakowych schematach niezależnie od przydzielonej grupy. Wyniki badań spirometrycznych i stężenia chlorku w pocie podlegały zaślepieniu, dzięki czemu opiekunowie na podstawie uzyskiwanych wyników nie byli w stanie stwierdzić, do której grupy pacjent został przypisany. Analiza punktów końcowych była prowadzona w ramach podwójnie zaślepionej fazy badania.	N
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	ND	ND
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	ND	ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	ND	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analizowano dane dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (mITT)	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analizę przeprowadzono dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W pierwszym okresie badania 2,5%, 0% i 1,2% danych było utraconych kolejno w ramieniu PLC, IVA i TEZ/IVA, w drugim okresie badania danych utraconych było odpowiednio 0%, 1,3% i 0%.	T
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND	ND
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</u> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND	ND
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</u> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Zastosowano odpowiednią metodę pomiaru punktu końcowego. Parametr FEV ₁ uzyskany w badaniu spirometrycznym przeprowadzonym zgodnie z wytycznymi American Thoracic Society Guidelines; ppFEV ₁ obliczono przy użyciu standardu Wang'a (dla pacjentów płci żeńskiej w wieku 12–15 lat i męskiej w wieku 12–17 lat) lub standardu Hankinsona (dla kobiet w wieku ≥16 lat i mężczyzna ≥18 lat).	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Oceny punktu końcowego dokonano w jednakowy sposób, z zastosowaniem tej samej definicji, przy użyciu tych samych metod we wszystkich grupach.	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Osoba oceniająca punkt końcowy nie była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik. Ocena musiała być potwierdzona przez zaślepiiony zespół badaczy.	N
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND	ND
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</u> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione dane?	Analiza zgodna z planem analizy uwzględnionym w protokole. Ocena odbywała się zanim dostępne były niezaślepione dane.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Dane dla analizowanego punktu końcowego przedstawiono zgodnie z ustaloną a priori definicją.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Sposób analizy wyników jest jednoznaczny. Wynik przedstawiono jako zmianę wartości ppFEV ₁ (średniej z pomiarów z 4 i 8 tygodnia) względem wartości w baseline. Punkt końcowy zdefiniowany w protokole pokrywa się z analizowanym w publikacji. W publikacji przedstawiono zdefiniowaną w protokole metodę analizy wyniku.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: NISKIE		

Szczegóły badania

Referencja

Projekt badania

Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych

Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych

Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja oceniana: Komparator:

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

Określ oceniany wynik liczbowy.

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)

do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem

niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy

nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania

Protokół badania

Plan analizy statystycznej (SAP)

Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)

Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)

"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)

Abstrakty konferencyjne dot. badania

Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)

Wniosek do komisji etyki badań

Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)

Osobista komunikacja z badaczem

Osobista komunikacja ze sponsorem

Tabela 82.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania VX-103 (NCT02070744) na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Badanie stanowiło randomizowaną próbę kliniczną, w dostępnych materiałach brak informacji o metodzie przeprowadzenia losowego przydziału do grup	BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Na podstawie ograniczonych informacji o danych wyjściowych pacjentów nie jest możliwe stwierdzenie istnienia lub braku różnic pomiędzy grupami	BI
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie stanowiło podwójnie zaślepioną próbę. Zaślepieniu podlegali pacjenci, opiekunowie i lekarze. W badaniu zastosowano identyczne z interwencją PLC	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Pacjenci przyjmowali terapię w identycznych tabletkach w jednakowych schematach niezależnie od przydzielonej grupy. Dodatkowo brak informacji na temat zaślepienia wyników badań spirometrycznych i stężenia chlorku, na podstawie których opiekunowie / lekarze byłoby w stanie stwierdzić, do której grupy pacjent został przypisany.	BI
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?</u>	Bd	BI
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?</u>	Bd	BI
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?</u>	Bd	BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analizę przeprowadzono w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku.	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?</u>	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza przeprowadzona w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W grupie PLC 1 (7%) pacjent nie otrzymał ani jednej dawki leku i nie został uwzględniony w analizie.	PN
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?</u>	Bd	N
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?</u>	Bd	BI
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?</u>	Bd	BI
Ocena ryzyka błędu		Wysokie

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Oceniano ppFEV1 w badaniu spirometrycznym zdefiniowaną jako objętość powietrza, wydychana w ciągu 1 sekundy, po pełnym wdechu.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Oceny punktu końcowego dokonano w jednakowy sposób, z zastosowaniem tej samej definicji, przy użyciu tych samych metod we wszystkich grupach.	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Bd	BI
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje osoba poddana badaniu nie powinna mieć wpływu na wyn k badania spirometrycznego.	PN
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI:</u> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Bd	BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	W analizie uwzględniono średni wynik uzyskany w okresie 12 tygodni, z uwagi na brak dostępu do protokołu nie jest możliwe określenie, w jaki sposób (z których punktów czasowych) uzyskano wynik końcowy w badaniu.	BI
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Bd	BI
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Wysokie		

Szczegóły badania

Referencja:

Projekt badania

Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
 Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
 Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja oceniana: Komparator:

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

Określ oceniany wynik liczbowy.

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
 do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
 niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
 nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
 Protokół badania
 Plan analizy statystycznej (SAP)
 Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
 Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
 "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
 Abstrakty konferencyjne dot. badania
 Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
 Wniosek do komisji etyki badań
 Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
 Osobista komunikacja z badaczem
 Osobista komunikacja ze sponsorem

Tabela 83.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania VX-112 (NCT02730208) na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja 1:1 z wykorzystaniem systemu IWRT (Interactive Web Response Technology) z zastosowaniem listy kodów randomizacyjnych przygotowanej przez wyznaczoną firmę.	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak znaczących różnic pomiędzy analizowanymi grupami pod względem parametrów wyjściowych.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie z zaślepieniem pacjentów, badaczy, personelu sponsora bezpośrednio zaangażowanego w prowadzenie badania. PLC przygotowane w formie jednakowych do TEZ/IVA i IVA tabletek, stosowane w jednakowym schemacie.	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Pacjenci przyjmowali terapię w identycznych tabletkach w jednakowych schematach niezależnie od przydzielonej grupy. Wyniki badań TK (pierwszorzędowego punktu końcowego) podlegały zaślepieniu, dzięki czemu zespół badania, pacjent/opiekun na podstawie uzyskiwanych wyników nie byli w stanie stwierdzić, do której grupy pacjent został przypisany. Niemniej dla analizowanego punktu końcowego (zmiana ppFEV ₁) brak informacji na temat zaślepienia wyników badań spirometrycznych, na podstawie których opiekunowie / lekarze również był by w stanie stwierdzić, do której grupy pacjent został przypisany.	BI
2.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	2 (9,5%) pacjentów w grupie PLC zaprzestało przyjmowanie terapii, 1 pacjent ze względu na AE, 1 odmówił dalszego leczenia (wycofanie zgody).. Przyczyny te można uznać za niewynikające z kontekstu badania.	PN
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	ND	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	ND	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	W badaniu zastosowano analizę mITT uwzględniającą wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku. Wszyscy zrandomizowani pacjenci otrzymali interwencję	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Wyniki badań spirometrycznych w 72 tygodniu były dostępne dla 17 i 18 pacjentów, pomimo iż dane <i>baseline</i> dostępne były dla 20 i 21 pacjentów.	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Bd	N
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Bd	BI

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	Jest mało prawdopodobne, że dane utracone będą wpływać na ostateczny wynik dla analizowanego punktu końcowego. Utrata danych dotyczyła obu interwencji i obejmowała porównywalną liczbę pacjentów.	PN
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Oceniano ppFEV1 w badaniu spirometrycznym, nie podano szczegółowych informacji na temat sposobu przeprowadzania pomiaru. Wydaje się jednak mało prawdopodobne, że badanie było przeprowadzone w sposób nieodpowiedni.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Oceny punktu końcowego dokonano w jednakowy sposób, z zastosowaniem tej samej definicji, przy użyciu tych samych metod we wszystkich grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Nie podano informacji na temat zaślepienia osoby dokonującej oceny analizowanego punktu końcowego.	BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje osoba poddana badaniu nie powinna mieć wpływu na wynik badania spirometrycznego.	PN
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależne dane?	W protokole informacja na temat sposobu analizowania danych dotyczących wyników spirometrycznych została zaczerniona.	BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	W przypadku analizowanego punktu końcowego jest mało prawdopodobne, że wynik końcowy pochodził z wielu możliwych pomiarów czasowych (zmiana ppFEV ₁ w 72 tygodniu).	PN
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	W protokole informacja na temat sposobu analizowania danych dotyczących wyników spirometrycznych została zaczerniona.	BI
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia		

Szczegóły badania

Referencja: EMBRACE (NCT03559062)

Projekt badania

Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
 Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
 Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja oceniana: TEZ/IVA + IVA Komparator: PLC / IVA

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu Zmiana bezwzględna LCI_{2,5} w okresie 8 tygodni względem wartości wyjściowej

Określ oceniany wynik liczbowy. _____

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
 do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
 niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
 nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
 Protokół badania
 Plan analizy statystycznej (SAP)
 Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
 Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
 "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
 Abstrakty konferencyjne dot. badania
 Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
 Wniosek do komisji etyki badań
 Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
 Osobista komunikacja z badaczem
 Osobista komunikacja ze sponsorem

Tabela 84.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania EMBRACE (NCT03559062) na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Centralna, komputerowa randomizacja z zastosowaniem systemu IXRS 4:1; prawidłowe ukrycie kodu alokacji	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak znaczących różnic pomiędzy analizowanymi grupami pod względem parametrów wyjściowych.	N
Ocena ryzyka błędu		Niska

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie z zaślepieniem pacjentów. PLC przygotowane w formie jednakowych do TEZ/IVA i IVA tabletek, stosowane w jednakowym schemacie.	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie z zaślepieniem badacza.	N
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	ND	ND
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	ND	ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	ND	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	W badaniu zastosowano analizę MITT uwzględniającą wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku.	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Tak, dane dostępne dla 53/54 pacjentów.	T
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND	ND
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</u> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND	ND
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</u> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie, opis wskazuje na prawidłowość metody pomiaru punktu końcowego: LCI _{2,5}	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Oceny punktu końcowego dokonano w jednakowy sposób, z zastosowaniem tej samej definicji, przy użyciu tych samych metod we wszystkich grupach.	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Dokonano zaślepienia osoby dokonującej oceny analizowanego punktu końcowego.	N
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND	ND
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</u> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Opis przedstawiony w protokole badania wskazuje, iż najprawdopodobniej dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane.	PN
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	W przypadku analizowanego punktu końcowego jest mało prawdopodobne, że wynik końcowy pochodził z wielu możliwych pomiarów czasowych. Wyniki przedstawiono dla poszczególnych punktów czasowych zdefiniowanych w protokole.	PN
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	W przypadku analizowanego punktu końcowego jest mało prawdopodobne, że wynik końcowy pochodził z wielu możliwych analiz danych. Punkt końcowy zdefiniowany w protokole pokrywa się z analizowanym w publikacji. W publikacji przedstawiono zdefiniowaną w protokole metodę analizy wyniku.	PN
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

D.2. Badania jednoramienne

Tabela 85.
Ocena wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE

Pytanie	Robinson 2020a [7]	ENTRUST [38–41]
Czy badanie było wieloośrodkowe?	0	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	0	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	0	1
Czy badanie było prospektywne?	1	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1	0
SUMA	4/8	6/8

D.3. Opracowania wtórne

Tabela 86.
Ocena AMSTAR II odnalezionych przeglądów systematycznych

Badanie	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	Ocena pewności ogólnej przeglądu systematycznego wg AMSTAR-II		
Dagenais 2021 [12]	T	C	T	C	T	T	N	C	BBR	T	N	BBR	BM	BM	T	N	BM	T	Niska
Southern 2020 [13, 46]	T	T	T	T	T	T	T	T	T	BBN	T	T	BBN	T	T	T	T	T	Wysoka
Guerra 2020 [10]	N	N	N	C	N	N	N	C	N	N	N	BM	BM	BM	N	N	BM	T	Krytycznie niska
Gramegna 2020 [9]	T	N	N	C	T	T	N	C	N	BBN	N	BM	BM	BM	N	N	BM	T	Krytycznie niska
Johnson 2020 [11]	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	BM	BM	BM	N	N	BM	T	Krytycznie niska
Bailey 2020 [8]	T	C	N	C	T	T	N	C	T	BBN	N	BM	BBN	T	T	N	BM	T	Niska
Takyar 2019 [50]	T	N	N	N	N	N	N	N	N	BBN	N	N	BBN	N	N	N	N	N	Krytycznie niska
Lee 2020 [47]	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	BM	BM	BM	N	N	BM	T	Krytycznie niska
Habib 2019 [48]	T	C	N	C	T	T	N	N	T	BBN	N	T	BBN	N	N	T	N	T	Krytycznie niska

T – tak; N – nie; C – częściowo; BM – brak metaanalizy; BBN – brak badań nierandomizowanych; BBR- brak badań randomizowanych
Jasno niebieski – domeny krytyczne (ang. *critical domain*)

Aneks E. Definicje punktów końcowych

E.1. Populacja pacjentów w wieku ≥12 r.ż.

Tabela 87.

Definicje najważniejszych punktów końcowych stosowane we włączonych badaniach w populacji pacjentów ≥12 r.ż.

Punkt końcowy	EVOLVE	EXPAND	VX-103	VX-112
Bezwzględna zmiana ppFEV₁	Bezwzględna zmiana ppFEV ₁ w okresie 24 tyg. w stosunku do <i>baseline</i> , uwzględniająca wyniki z dnia 15. oraz 4., 8., 12., 16. i 24. tyg. Bezwzględna zmiana obliczana była jako wartość <i>postbaseline</i> – wartość <i>baseline</i> . W analizie zastosowano model efektów mieszanych dla wielokrotnych pomiarów (MMRM).	Bezwzględna zmiana średniego wyniku ppFEV ₁ z 4. i 8. tyg. w stosunku do <i>baseline</i> . W analizie zastosowano model efektów mieszanych (MEM), w którym wyniki z 4. i 8. tyg. traktowane są jako zmienne zależne, terapia i czas leczenia jako zmienne stałe, a pacjent jako zmienna losowa.	Bezwzględna zmiana ppFEV ₁ w okresie 12 tyg. w stosunku do <i>baseline</i>	Bezwzględna zmiana ppFEV ₁ w 72. tyg. w stosunku do <i>baseline</i> . Bezwzględna zmiana obliczana była jako wartość <i>postbaseline</i> – wartość <i>baseline</i>
Względna zmiana ppFEV₁	Względna zmiana ppFEV ₁ w okresie 24 tyg. w stosunku do <i>baseline</i> , uwzględniająca wyniki z dnia 15. oraz 4., 8., 12., 16. i 24. tyg. Względna zmiana obliczana była jako $100 \times [(wartość\ postbaseline - wartość\ baseline) / wartość\ baseline]$. W analizie zastosowano model efektów mieszanych dla wielokrotnych pomiarów (MMRM).	Względna zmiana średniego wyniku ppFEV ₁ z 4. i 8. tyg. w stosunku do <i>baseline</i> .	Względna zmiana ppFEV ₁ w okresie 12 tyg. w stosunku do <i>baseline</i>	Nie analizowano
Jakość życia	Bezwzględna zmiana wyniku w domenie oddechowej CFQ-R w stosunku do <i>baseline</i> , uwzględniająca wyniki z dnia 15. oraz 4., 8., 12., 16. i 24. tyg. W analizie zastosowano model efektów mieszanych dla wielokrotnych pomiarów (MMRM).	Bezwzględna zmiana średniego wyniku z 4. i 8. tyg. w domenie oddechowej CFQ-R w stosunku do <i>baseline</i> .	Bezwzględna zmiana w okresie 12 tyg. wyniku w domenie oddechowej CFQ-R w stosunku do <i>baseline</i>	Bezwzględna zmiana w 72. tyg. wyniku w domenie oddechowej CFQ-R w stosunku do <i>baseline</i>

Punkt końcowy	EVOLVE	EXPAND	VX-103	VX-112
Zaostrzenia płucne	<p>Nowe zdarzenie lub zmiana antybiotykoterapii (i.v., wziewnej lub doustnej) spowodowana ≥4 z wymienionych objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana plwociny • nowe lub zwiększone krwioplucie • nasilenie kaszlu • nasilenie duszności • złe samopoczucie, zmęczenie lub letarg • temperatura ciała powyżej 38°C (100,4°F) • anoreksja lub utrata masy ciała • ból lub wrażliwość zatok • zmiany w oczyszczaniu zatok • zmiany w badaniu fizykalnym klatki piersiowej • spadek funkcji płuc o 10% • zmiany radiograficzne wskazujące na infekcję płucną <p>W badaniu przedstawiono wynik w postaci estymowanej częstości / rok obliczonej jako całkowita liczba zdarzeń x 48 tyg. / całkowita liczba tyg. uczestniczenia w badaniu</p>	<p>Nowe zdarzenie lub zmiana antybiotykoterapii (i.v., wziewnej lub doustnej) spowodowana ≥4 z wymienionych objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana plwociny • nowe lub zwiększone krwioplucie • nasilenie kaszlu • nasilenie duszności • złe samopoczucie, zmęczenie lub letarg • temperatura ciała powyżej 38°C (100,4°F) • anoreksja lub utrata masy ciała • ból lub wrażliwość zatok • zmiany w oczyszczaniu zatok • zmiany w badaniu fizykalnym klatki piersiowej • spadek funkcji płuc o 10% • zmiany radiograficzne wskazujące na infekcję płucną <p>W badaniu przedstawiono wynik w postaci estymowanej częstości / rok obliczonej jako całkowita liczba zdarzeń x 48 tyg. / całkowita liczba tyg. uczestniczenia w badaniu</p>	Nie analizowano	<p>Nie podano definicji</p> <p>W badaniu przedstawiono wyn k w postaci estymowanej częstości / rok obliczonej jako całkowita liczba zdarzeń x 336 dni (48 tyg.) / całkowita liczba dni uczestniczenia w badaniu</p>

Punkt końcowy	EVOLVE	EXPAND	VX-103	VX-112
AE	<p>AE przedstawione w badaniu stanowią zdarzenia, które wystąpiły w okresie od przyjęcia pierwszej dawki leku do wizyty oceniającej bezpieczeństwo (<i>safety follow-up visit</i>) lub do 28 dnia od przyjęcia ostatniej dawki leku lub ostatniej daty, w której pacjent uczestniczył w badaniu (przed przejściem do badania fazy przedłużonej). Stopień ciężkości określony na podstawie Common Terminology Criteria for Adverse Events (Version 4.0), gdzie:</p> <p>1 – AE łagodne: łagodny poziom dyskomfortu, nie ma wpływu na regularne aktywności; 2 – AE umiarkowane: umiarkowany poziom dyskomfortu, znaczny wpływ na regularne aktywności; 3 – AE poważne: znaczny dyskomfort uniemożliwiający regularne aktywności 4 – AE zagrażające życiu: jakiegokolwiek AE w opinii badacza narażające pacjenta na bezpośrednie ryzyko zgonu</p>	<p>Analiza AE będzie uwzględniała okres leczenia 1 i 2. W analizie przedstawiono AE zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE), czyli jakiegokolwiek nowe AE, lub AE występujące wcześniej ale, którego objawy uległy nasileniu w okresie leczenia (okres 1 i/lub2)</p> <p>Stopień ciężkości określony na podstawie Common Terminology Criteria for Adverse Events (Version 4.0), gdzie:</p> <p>1 – AE łagodne: łagodny poziom dyskomfortu, nie ma wpływu na regularne aktywności; 2 – AE umiarkowane: umiarkowany poziom dyskomfortu, znaczny wpływ na regularne aktywności; 3 – AE poważne: znaczny dyskomfort uniemożliwiający regularne aktywności 4 – AE zagrażające życiu: jakiegokolwiek AE w opinii badacza narażające pacjenta na bezpośrednie ryzyko zgonu</p>	<p>Jakiegokolwiek zdarzenie medyczne występujące u uczestnika badania niekoniecznie ze związkiem przyczynowym z zastosowanym leczeniem. Obejmuje nowozaistniałe AE, jak i AE występujące wcześniej ale, którego objawy uległy nasileniu w okresie badania.</p>	<p>AE przedstawione w badaniu stanowią zdarzenia, które wystąpiły w okresie od przyjęcia pierwszej dawki leku do wizyty oceniającej bezpieczeństwo (<i>safety follow-up visit</i>) lub do 28 dnia od przyjęcia ostatniej dawki leku lub ostatniej daty, w której pacjent uczestniczył w badaniu (przed przejściem do badania fazy przedłużonej). Stopień ciężkości określony na podstawie Common Terminology Criteria for Adverse Events (Version 4.0), gdzie:</p> <p>1 – AE łagodne: łagodny poziom dyskomfortu, nie ma wpływu na regularne aktywności; 2 – AE umiarkowane: umiarkowany poziom dyskomfortu, znaczny wpływ na regularne aktywności; 3 – AE poważne: znaczny dyskomfort uniemożliwiający regularne aktywności 4 – AE zagrażające życiu: jakiegokolwiek AE w opinii badacza narażające pacjenta na bezpośrednie ryzyko zgonu</p>

E.2. Populacja pacjentów w wieku 6–11 lat

Tabela 88.

Definicje najważniejszych punktów końcowych stosowane we włączonych badaniach w populacji pacjentów w wieku 6-11 lat

Punkt końcowy	EMBRACE	ENTRUST
Bezwzględna zmiana LCI_{2,5}	Bezwzględna zmiana LCI _{2,5} w okresie 8 tyg. w stosunku do <i>baseline</i> , uwzględniająca wyniki z wizyt do 8 tyg. Bezwzględna zmiana obliczana była	-

Punkt końcowy	EMBRACE	ENTRUST
	jako wartość <i>postbaseline</i> – wartość <i>baseline</i> . W analizie zastosowano model efektów mieszanych dla wielokrotnych pomiarów (MMRM).	
Bezwzględna zmiana ppFEV₁	Bezwzględna zmiana ppFEV ₁ w okresie 8 tyg. w stosunku do <i>baseline</i> , uwzględniająca wyniki z wizyt do 8. tyg. Bezwzględna zmiana obliczana była jako wartość <i>postbaseline</i> – wartość <i>baseline</i> . W analizie zastosowano model efektów mieszanych dla wielokrotnych pomiarów (MMRM).	Bezwzględna zmiana ppFEV ₁ w okresie 24 tyg. w stosunku do <i>baseline</i> , uwzględniająca wyniki z wizyt do 24. tyg. Bezwzględna zmiana obliczana była jako wartość <i>postbaseline</i> – wartość <i>baseline</i> . W analizie zastosowano model efektów mieszanych dla wielokrotnych pomiarów (MMRM).
Jakość życia	Bezwzględna zmiana wyniku w domenie oddechowej CFQ-R w stosunku do <i>baseline</i> , uwzględniająca wyniki z wizyt do 8. tyg. W analizie zastosowano model efektów mieszanych dla wielokrotnych pomiarów (MMRM).	Bezwzględna zmiana wyniku w domenie oddechowej CFQ-R w stosunku do <i>baseline</i> , uwzględniająca wyniki z wizyt do 24. tyg. W analizie zastosowano model efektów mieszanych dla wielokrotnych pomiarów (MMRM).
AE	<p>Jakiegokolwiek zdarzenie medyczne występujące u uczestnika badania niekoniecznie ze związkiem przyczynowym z zastosowanym leczeniem. Obejmuje nowozastniałe AE, jak i AE występujące wcześniej ale, którego objawy uległy nasileniu w okresie badania.</p> <p>Stopień ciężkości określony na podstawie Common Terminology Criteria for Adverse Events (Version 4.0), gdzie:</p> <p>1 – AE łagodne: łagodny poziom dyskomfortu, nie ma wpływu na regularne aktywności;</p> <p>2 – AE umiarkowane: umiarkowany poziom dyskomfortu, znaczny wpływ na regularne aktywności;</p> <p>3 – AE poważne: znaczny dyskomfort uniemożliwiający regularne aktywności</p> <p>4 – AE zagrażające życiu: jakiegokolwiek AE w opinii badacza narażające pacjenta na bezpośrednie ryzyko zgonu</p>	<p>Jakiegokolwiek zdarzenie medyczne występujące u uczestnika badania niekoniecznie ze związkiem przyczynowym z zastosowanym leczeniem. Obejmuje nowozastniałe AE, jak i AE występujące wcześniej ale, którego objawy uległy nasileniu w okresie badania.</p> <p>Stopień ciężkości określony na podstawie Common Terminology Criteria for Adverse Events (Version 4.0), gdzie:</p> <p>1 – AE łagodne: łagodny poziom dyskomfortu, nie ma wpływu na regularne aktywności;</p> <p>2 – AE umiarkowane: umiarkowany poziom dyskomfortu, znaczny wpływ na regularne aktywności;</p> <p>3 – AE poważne: znaczny dyskomfort uniemożliwiający regularne aktywności</p> <p>4 – AE zagrażające życiu: jakiegokolwiek AE w opinii badacza narażające pacjenta na bezpośrednie ryzyko zgonu</p>

Aneks F. Badania kliniczne w toku

Tabela 89.
Badania kliniczne w toku

Identyfikator	Typ badania (etap)	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia /zakończenia badania (Sponsor)
ClinicalTrials.gov					
NCT04006873	RCT (aktywne, brak rekrutacji)	CF; genotyp F/F; wiek 12–40 lat; ppFEV ₁ ≥40%	12	TEZ/IVA+IVA vs PLC	wrzesień 2019 / listopad 2020 (Vertex Pharmaceuticals Incorporated)
NCT04105972	RCT (zakończone, brak wyników)	CF; genotyp F/F, wiek ≥12 lat; ppFEV ₁ 40–90%	176	ELE/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA	październik 2019 / lipiec 2020 (Vertex Pharmaceuticals Incorporated)
NCT03537651	nRCT (aktywne, zakończona rekrutacja)	Pacjenci w wieku ≥6 lat z CF, którzy ukończyli 24. tydz. badania 113 i 8. tydz. badania 115	130	TEZ/IVA+IVA	kwiecień 2018 / wrzesień 2022 (Vertex Pharmaceuticals Incorporated)
NCT04058353	RCT (zakończone, brak wyników)	CF, genotyp F/RF lub mutacja F508del i mutacja bramkująca na drugim allelu	271	ELE/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA	sierpień 2019 / czerwiec 2020 (Vertex Pharmaceuticals Incorporated)
NCT04138589	RWD (w trakcie rekrutacji)	CF; genotyp F/F; dzieci w wieku 6–18 lat	30	TEZ/IVA lub LUM/IVA	listopad 2017 / luty 2022 (University Medical Center Groningen)
NCT04415268	nRCT (w trakcie rekrutacji)	CF; wiek 6–18 lat (6-11 lat w przypadku LUM/IVA; ≥12 lat w przypadku TEZ/IVA); uczestnictwo we wcześniejszym badaniu ECORMIN	11	TEZ/IVA lub LUM/IVA	czerwiec 2020 / styczeń 2021 (Universidad Europea de Madrid)
Data przeszukania: 18.01.2021 r.					

Aneks G. Opis kwestionariuszy zastosowanych w badaniach

G.1. CFQ-R

Kwestionariusz CFQ-R jest specyficzną dla CF miarą jakości życia związaną ze zdrowiem. Składa się z ogólnych i specyficznych dla CF skal, pogrupowanych w 3 moduły i 9 domen, które mierzą jakość życia, postrzeganie zdrowia i objawy w okresie ostatnich 2 tygodni. Dostępny jest w odpowiednich dla wieku wersjach, tj.: dla dzieci w wieku 6–11 lat (forma wywiadu), 12–13 lat (wersja wypełniana przez pacjenta), dla młodzieży ≥ 14 lat i dorosłych (wersja wypełniana przez pacjenta) oraz wersja do wypełnienia przez rodzica / opiekuna. Kwestionariusz zawiera domenę oddechową, która umożliwia niezależną ocenę objawów oddechowych istotnych dla pacjentów z CF. Pytania są oceniane w skali od 1 do 4, gdzie 1 oznacza najgorszy stan, a 4 najlepszy. Wynik dla danej domeny skalowany jest od 0 (najgorszy wynik) do 100 (najlepszy wynik) w następujący sposób: $100 \times (\text{średnia (wynik z wszystkich pytań dla domeny)} - 1)/3$. Minimalną klinicznie istotną różnicą dla domeny odnoszącej się do układu oddechowego jest zmiana wyniku o 4 [16].

G.2. SF-36

SF-36 to skala oceny ogólnej jakości życia. Kwestionariusz zawiera 36 pytań zgrupowanych w 8 kategorii: sprawność fizyczna, sprawność socjalna, zdrowie emocjonalne, zdrowie fizyczne, ogólna percepcja zdrowia, odczuwanie bólu, witalność. Kategorie zgrupowane są w dwie domeny: sprawność fizyczna i sprawność emocjonalna. Średnia udzielonych odpowiedzi stanowi wynik końcowy. Wynik podawany jest w skali 0–100, gdzie 100 oznacza najwyższy możliwy wynik. Poprawę oznacza wynik rosnący [25].

Aneks H. Formularze wykorzystywane przy opracowaniu analizy klinicznej

H.1. Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Tabela 90.
Klasyfikacja doniesień naukowych wg AOTMiT

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (<i>ang. randomized controlled trial, RCT</i>), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (<i>ang. pragmatic randomized controlled trial, pRCT</i>)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (<i>ang. clinical controlled trial, CCT</i>)
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badania opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pre/post-test ^a
	IVB	Seria przypadków – badanie post-test ^b
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

a) Badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

b) Badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania.

H.2. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane)

Tabela 91.

Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Szczegóły badania

Referencja

Projekt badania

- Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
- Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
- Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja

Komparator:

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wyn k.

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wyn kającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wyn kającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- Protokół badania
- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T / PT / PN / N / BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND / T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	<u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u>
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	<u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?

I / PT / PN / N / BI

Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...

5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?

T / PT / PN / N / BI

5.3 ... wielu możliwych analiz danych?

T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu

Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia

OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

H.3. Formularz do oceny wiarygodności badań RWD

Tabela 92.
Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE

Pytanie	Ocena TAK = 1/NIE = 0
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
5. Czy badanie było prospektywne?	
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
8. Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
SUMA	

H.4. Narzędzie oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR

H.4.1. Formularz AMSTAR II

Tabela 93.
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Populacja <input type="checkbox"/> Interwencja <input type="checkbox"/> Komparator <input type="checkbox"/> Punkty końcowe <p>Opcjonalnie (rekomendowane)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

Pytanie	Odpowiedź
<p>2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli: W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisanych protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia <input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego <p>„Tak” jeśli: Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz <input type="checkbox"/> plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności <input type="checkbox"/> uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Uzasadnienie włączenia jedynie badań RCT <input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia jedynie badań NRSI <input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) <input type="checkbox"/> Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji) <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań <input type="checkbox"/> Przeszukano rejestry badań klinicznych <input type="checkbox"/> W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny <input type="checkbox"/> Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne) <input type="checkbox"/> Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu <p>„Tak” jeśli dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie

Pytanie	Odpowiedź
<p>8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> opisano populację <input type="checkbox"/> opisano interwencję <input type="checkbox"/> opisano komparatory <input type="checkbox"/> opisano punkty końcowe <input type="checkbox"/> opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano populację <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> opisano warunki/lokalizację danego badania <input type="checkbox"/> określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>RCT</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> braku ukrycia kodu alokacji, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie NRSI
<p>NRSI</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> czynników zakłócających, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego doboru badań <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie RCT
<p>10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zraportowane, można zaznaczyć „tak”.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?</p> <p>RCT</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje <input type="checkbox"/> ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>NRSI</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) <input type="checkbox"/> ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie kumulacji wyników na podstawie danych surowych <input type="checkbox"/> ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy

Pytanie	Odpowiedź
<p>12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników <input type="checkbox"/> LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędów publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wiekość na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie oświadczono brak konfliktu interesów autorów <input type="checkbox"/> LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

NRSI – badania nierandomizowane (*Non Randomized Studies of Intervention*), RCT – badania randomizowane (*Randomized Controlled Trials*)

H.4.2. Przykładowa ocena AMSTAR II

Tabela 94.
Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR II

Domena	Przykład 1
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenie od protokołu?	Częściowo TAK
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	NIE
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	TAK
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	TAK
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych	TAK

Domena	Przykład 1
badania?	
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	TAK
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	NIE
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	TAK
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	NIE
DOMENY KRYTYCZNE:	1 x NIE
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	3 x NIE
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:	NISKA

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne.

Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. **Przegląd wysokiej jakości:** brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; **przegląd umiarkowanej jakości:** >1 słabość/ wada w domenach niekrytycznych; **przegląd niskiej jakości:** jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; **przegląd krytycznie niskiej jakości:** >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych

Aneks I. Formularze do ekstrakcji danych z badania

I.1. Formularz do charakterystyki badań

Akronim badania [ref.]		
Kryteria włączenia		
17.		
Kryteria wykluczenia		
18.		
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy PK	•	
II-rzędowe PK	•	
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	TEZ/IVA	PLC
Liczba pacjentów		
Wiek w latach, średnia (SD)		
Odsetek pacjentów <18 r.ż. (%)		
Odsetek kobiet (%)		
Odsetek pacjentów rasy białej (%)		
ppFEV₁, średnia (SD)		
Genotyp względem mutacji F508del		
Rodzaj mutacji białka CFTR na drugi allelu (%)	klasa V	
	klasa II-IV	
Odsetek pacjentów z ppFEV₁ <70%		
BMI, średnia (SD)		
Stężenie chlorków w pocie, średnia (SD) [mmol/l]		
Średni wynik w domenie oddechowej CFQ-R (SD)		
Dornaza alfa		
Antybiotyki wziewne		
Kortykosteroidy wziewne		
Terapia podstawowa (%)	Leki rozszerzające oskrzela	
	Inhalacje hipertonicznym roztworem NaCl	
Azytromycyna		

Akronim badania [ref.]	
Kolonizacja <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (%)	
Interwencja	
Schemat badania	
Interwencja	
Kointerwencje	
Okres obserwacji	
Okres leczenia	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	
Randomizacja	
Ukrycie kodu alokacji	
Zaślepienie	
Testowana hipoteza wyjściowa	
Utrata z badania, n (%)	
Metody imputacji danych utraconych	
Metoda analizy wyników	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	
Lokalizacja badania	
Sponsor badania	

I.2. Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Tabela 95.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		Wartość p
		X	Y	

Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

I.3. Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Tabela 96.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie	Ob [tyg.]	X		Y		Wartość p
		N	Średnia (\pm SD)	N	Średnia (\pm SD)	

Wartość p dla porównania dwóch interwencji.