



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ»

MSc: “Clinical Trials: Design and Conduct”

Διευθυντής Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

**Ο ρόλος του Kalydeco (Ivacaftor) στην αντιμετώπιση της
κυστικής ίνωσης: Συστηματική ανασκόπηση**

**The role of Kalydeco (Ivacaftor) in the treatment of cystic
fibrosis: A systematic review**

Όνομα: Κικάκης Εμμανουήλ

Αρ. μητρώου: 20180651

Επάγγελμα:

Τεχνολόγος Ιατρικών Εργαστηρίων

Υπεύθυνος Τμήματος Αιμοληψιών και Αιματολογικού Εργαστηρίου

Εξωτερικών Αιματολογικών Ιατειών

«ΓΝΑ Λαϊκό» - Παράρτημα Σεβαστουπόλεως

Επιβλέπων: Κωνσταντόπουλος Κωνσταντίνος Δ/ντής Αιμ/κής κλινικής «ΓΝΑ Λαϊκό»

ΑΘΗΝΑ 2020



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ»

MSc: “Clinical Trials: Design and Conduct”

Διευθυντής Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Ο ρόλος του Kalydeco (Ivacaftor) στην αντιμετώπιση της
κυστικής ίνωσης: Συστηματική ανασκόπηση

The role of Kalydeco (Ivacaftor) in the treatment of cystic
fibrosis: A systematic review

Όνομα: Κικάκης Εμμανουήλ

Αρ. μητρώου: 20180651

Επάγγελμα: Τεχνολόγος Ιατρικών Εργαστηρίων
Υπεύθυνος Τμήματος Αιμοληψιών και Αιματολογικού Εργαστηρίου
Εξωτερικών Αιματολογικών Ιατειών
«ΓΝΑ Λαϊκό» - Παράρτημα Σεβαστουπόλεως

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

Επιβλέπων: Καθηγητής Κ. Κωνσταντόπουλος

Μέλος: Καθηγητής Ε. Τέρπος

Μέλος: Αν. Καθηγητής Ε. Καστρίτης

ΑΘΗΝΑ 2020

Ευχαριστίες

Η εκπόνηση μιας διπλωματικής εργασίας απαιτεί χρόνο, κόπο αλλά και υπομονή. Χρειάζεται μεθοδικότητα, αποτελεσματικότητα αλλά και κριτική σκέψη. Τίποτα από όλα αυτά δεν είναι εφικτό αν δεν έχεις την υποστήριξη των δικών σου ανθρώπων. Ευχαριστώ λοιπόν πρώτα από όλα την οικογένεια μου που με στήριξε όλο αυτό το διάστημα.

Ευχαριστώ ακόμα τον καθηγητή κ. *Ευάγγελο Τέρπο* για την δυνατότητα που μου έδωσε να παρακολουθήσω ένα τεραστίου ενδιαφέροντος μεταπτυχιακό πρόγραμμα, το οποίο ειδικά στις μέρες μας, εν μέσω πανδημίας κορονοϊού, είναι πιο επίκαιρο από ποτέ, αλλά και όλους του καθηγητές του μεταπτυχιακού που μας βοήθησαν με τις γνώσεις και την εμπειρία τους

Τέλος, ένα ιδιαίτερο ευχαριστώ στον καθηγητή κ. *Κωνσταντίνο Κωνσταντόπουλο* για την ενθάρρυνση και την στήριξή του καθ' όλη την διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος.

Περίληψη

Η κυστική ίωση είναι μια κληρονομική ασθένεια που προκαλείται από μεταλλάξεις ενός γονιδίου του εβδόμου χρωμοσώματος (CFTR) και αποτελεί την πιο συχνή, παγκοσμίως, κληρονομική νόσο της λευκής φυλής. Η φαινοτυπική της μεταβλητότητα είναι σημαντική - όπως φαίνεται από το ευρύ φάσμα της σοβαρότητας της νόσου που παρατηρείται σε ασθενείς με τον ίδιο γονότυπο. Τα δισκία Kalydeco ενδείκνυνται για τη θεραπεία ενηλίκων, εφήβων και παιδιών ηλικίας 6 ετών και άνω και βάρους 25 κιλών και άνω με κυστική ίωση (ΚΙ) που έχουν μία από τις ακόλουθες μεταλλάξεις (κατηγορίας III) στο γονίδιο CFTR. Η έγκριση το 2012 για το φάρμακο κυστικής ίωσης Kalydeco® (Ivacaftor), σηματοδότησε μια σημαντική πρόοδο στη θεραπεία της ΚΙ, διότι πρόκειται για το πρώτο φάρμακο που στοχεύει στο μηχανισμό της νόσου και όχι στα συμπτώματά της. Με βάση τα προαναφερόμενα, η συγκεκριμένη εργασία μελετάει τα παραπάνω, τόσο μέσα από μια βιβλιογραφική ανασκόπηση όσο και μέσα από μια συστηματική ανασκόπηση.

Abstract

Cystic fibrosis is an hereditary disease caused by mutations in the gene regulating transmembrane conduction cystic fibrosis Although cystic fibrosis is an autoimmune disease, its phenotypic variability is significant - as seen by the wide range of patients with severity of the disease the same genotype. Kalydeco tablets are indicated for the treatment of adults, adolescents and children aged 6 years and over and weighing 25 kg or more with cystic fibrosis (KI) who have one of the following mutations (category III) in the CFTR gene. Approval in 2012 for the drug Cystic fibrosis Kalydeco® (Ivacaftor), marked a significant advance in the treatment of KI because it is the first drug that targets the mechanism of the disease and not its symptoms. Based on the above, this work studies the above, both through a bibliographic review and through a systematic review.

Περιεχόμενα

1.	Εισαγωγή.....	6
2.	Βιβλιογραφική Ανασκόπηση.....	8
2.1.	Η Κυστική Ίνωση.....	8
2.1.1.	Ορισμός.....	8
2.1.2.	Αιτίες.....	9
2.1.3.	Κληρονομικότητα.....	10
2.1.4	Συχνότητα.....	11
2.1.5	Επιπτώσεις.....	12
2.1.6.	Μέθοδοι Αντιμετώπισης.....	15
2.2.	Το Φάρμακο Kalydeco.....	17
2.2.1.	Εισαγωγή.....	17
2.2.2.	Συστατικά.....	18
2.2.3.	Στόχος και Αντιμετώπιση.....	20
2.2.4.	Παρενέργειες.....	20
3	Μεθοδολογία.....	21
4	Ανάλυση Συστηματικής Ανασκόπησης.....	23
5	Συμπεράσματα.....	41
6	Βιβλιογραφία.....	44

1. Εισαγωγή

Η κυστική ίνωση (ΚΙ) είναι μια κληρονομική υπολειπόμενη γενετική διαταραχή που επηρεάζει τους πνεύμονες, το πάγκρεας, το ήπαρ, το έντερο και τα αναπαραγωγικά όργανα. Η ασθένεια προκαλείται από μεταλλάξεις στην πρωτεΐνη-ρυθμιστή αγωγιμότητας διαμεμβρανικής κυστικής ίνωσης (CFTR), η οποία σχετίζεται με την μεταφορά χλωρίου και νατρίου μέσω της κυτταρικής μεμβράνης. Ενώ σε υγιείς ανθρώπους η βλέννα είναι μια υδαρή και ολισθηρή ουσία που διατηρεί τα όργανα υγρά, σε ασθενείς με κυστική ίνωση, είναι παχιά και κολλώδης.

Σε ασθενείς με ΚΙ, μια υπερβολική παραγωγή παχιάς βλέννας συσσωρεύεται στους πνεύμονες και τους αεραγωγούς προκαλώντας δυσκολίες στην αναπνοή και μεγαλύτερη τάση για βακτηριακές λοιμώξεις. Η κυστική ίνωση είναι από τις πιο συχνές ασθένειες των πνευμόνων στα παιδιά. Είναι μια απειλητική για τη ζωή διαταραχή για την οποία δεν υπάρχει επί του παρόντος θεραπεία.

Υπάρχουν πολλές πτυχές της ζωής με κυστική ίνωση, αλλά η αναζήτηση ιατρικής περίθαλψης, πληροφοριών και υποστήριξης μπορεί να βοηθήσει τους ασθενείς να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής τους, το προσδόκιμο ζωής τους και τη συναισθηματική τους ευεξία.

Υπάρχουν περίπου 33.000 ασθενείς με κυστική ίνωση στις Ηνωμένες Πολιτείες και 70.000 παγκοσμίως, σύμφωνα με το Ίδρυμα Κυστικής Ίνωσης (CFF). Περίπου 1.000 νέες περιπτώσεις διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο, αλλά περισσότερο από το 75 τοις εκατό είναι σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών. Λόγω της ευρείας διάδοσης των προγραμμάτων διαλογής νεογέννητων, διαγιγνώσκονται περισσότεροι ασθενείς με ΚΙ σε νεαρή ηλικία.

Ωστόσο, αυτή η εξέταση είναι μόνο μια ένδειξη και εάν υπάρχουν ενδείξεις ότι ένα μωρό μπορεί να πάσχει από την ασθένεια, συνήθως συνιστάται να κάνουν μια εξέταση ιδρώτα, η οποία είναι μια πιο ακριβής διάγνωση η οποία αναζητά υψηλά επίπεδα αλατιού στον ιδρώτα των ασθενών, ένα σημάδι της νόσου. Μια οικογένεια συνήθως δεν αναμένει διάγνωση ΚΙ όταν γεννιέται ένα μωρό και οι γιατροί τους μπορεί να μην είναι ειδικευμένοι στον τομέα. Ωστόσο, υπάρχουν κέντρα

πιστοποιημένα σε ΚΙ σε όλη τη χώρα που μπορούν να βοηθήσουν τους γονείς να κατανοήσουν καλύτερα την ασθένεια και να ξεκινήσουν αλλαγές στον τρόπο ζωής και θεραπείες.

Εκτός από τις εξετάσεις διαλογής και ιδρώτα για νεογέννητα, άλλες εξετάσεις που μπορούν να διεξαχθούν σε οποιαδήποτε ηλικία περιλαμβάνουν:

- εξέταση αίματος για τον εντοπισμό των διαφορών στο γονίδιο CFTR
- εξετάσεις πνευμονικής λειτουργίας για τη μέτρηση της ποσότητας του αέρα που εκπνέεται και της ταχύτητάς του, ακτινογραφίες θώρακα για εμφάνιση πυκνότητας βλέννας στους αεραγωγούς,
- εξέταση λίπους κοπράνων για τη μέτρηση της ποσότητας λίπους στα κόπρανα και για τον προσδιορισμό της απορρόφησης λίπους,
- παγκρεατική εξέταση για την αξιολόγηση της παρουσίας του ενζύμου της παγκρεατικής ελαστάσης των κοπράνων και της παγκρεατικής λειτουργίας
- εξέταση διέγερσης σεκρετίνης για τον έλεγχο της απόκρισης του παγκρέατος στην ορμόνη σεκρετίνης
- εξέταση τρυψίνης/χυμοτρυψίνης για τη μέτρηση της ποσότητας της τρυψίνης ή της χυμοτρυψίνης σε κόπρανα και της σειράς άνω γαστρεντερικού και μικρού εντέρου για να διαπιστωθεί εάν υπάρχουν δομικές ή λειτουργικές ανωμαλίες σε αυτά τα όργανα.

2. Βιβλιογραφική Ανασκόπηση

2.1. Η Κυστική Ίνωση

2.1.1. Ορισμός

Η κυστική ίνωση είναι μια κληρονομική ασθένεια που προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο ρυθμιστή διαμεμβρανικής αγωγιμότητας κυστικής ίνωσης (CFTR). Σχεδόν 2.000 μεταλλάξεις σε αυτό το γονίδιο έχουν μέχρι στιγμής περιγραφεί στην επίσημη βιβλιογραφία, αν και λιγότερες από 150 είναι γνωστό ότι προκαλούν την ασθένεια. Η φαινοτυπική της μεταβλητότητα είναι σημαντική - όπως φαίνεται από το ευρύ φάσμα της σοβαρότητας της νόσου που παρατηρείται σε ασθενείς με τον ίδιο γονότυπο. Ο φαινότυπος της κυστικής ίνωσης χαρακτηρίζεται από προοδευτική πνευμονοπάθεια, εξωκρινή παγκρεατική ανεπάρκεια που οδηγεί σε γαστρεντερική δυσαπορρόφηση, εντερικές ανωμαλίες που οδηγούν σε υποσιτισμό, μειωμένη ανάπτυξη και μια ποικιλία άλλων εκδηλώσεων, συμπεριλαμβανομένης της παραρρινοκολπίτιδας και του διαβήτη (Gonska, et al.,2012).

Το CFTR λειτουργεί κυρίως ως διάλυλος χλωρίου μεταφέροντας ιόντα σε όλη την κορυφή της μεμβράνης των επιθηλιακών κυττάρων σε όλο το σώμα, αλλά έχει και άλλες λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης της έκκρισης διττανθρακικών και της αναστολής μεταφοράς νατρίου, οι οποίες είναι σημαντικές για την παθοφυσιολογία της ανεπάρκειας και δυσλειτουργίας του CFTR. Οι μεταλλάξεις στο CFTR ομαδοποιούνται σε τάξεις που αντικατοπτρίζουν τις λειτουργικές τους συνέπειες. Αυτές που οδηγούν σε απώλεια της εκδήλωσης CFTR στην κυτταρική επιφάνεια ή απώλεια της λειτουργίας του είναι γενικά «σοβαρές» μεταλλάξεις που σχετίζονται με έναν φαινότυπο τόσο της πνευμονικής νόσου όσο και της παγκρεατικής ανεπάρκειας. Οι μεταλλάξεις με την υπολειμματική λειτουργία CFTR συχνά συνδέονται με τη συντηρημένη παγκρεατική λειτουργία. Μερικά άτομα εμφανίζουν εκδηλώσεις μεμονωμένων οργάνων, όπως μια συγγενής διμερής απουσία στην αναπαραγωγική οδό αρσενικού. Μεταλλάξεις CFTR έχουν επίσης περιγραφεί σε ασθενείς με εκδηλώσεις οργάνων που μοιάζουν με την κυστική ίνωση - συμπεριλαμβανομένης της παγκρεατίτιδας, της ιγμορίτιδας ή της «ιδιοπαθούς» βρογχιεκτασίας (διεύρυνση των αεραγωγών) (Cohn et al.,1998).

Η ανακάλυψη του ελαττωματικού γονιδίου της κυστικής ίνωσης το 1989 είχε ως αποτέλεσμα την καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νόσου, αλλά μόνο τα τελευταία χρόνια αυτές οι πληροφορίες οδήγησαν σε στοχευμένες θεραπείες που αντιμετωπίζουν το υποκείμενο κυτταρικό ελάττωμα. Έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην αντιμετώπιση όλων των πτυχών της νόσου τις τελευταίες δύο δεκαετίες και η πρόγνωση των ασθενών με κυστική ίνωση βελτιώνεται συνεχώς. Η ανάπτυξη των κλινικών δοκιμών επέτρεψε την ταχεία δοκιμή πιθανών θεραπειών μέσω της κατάρτισης ερευνητικού προσωπικού, της καθιέρωσης τυποποιημένων διαδικασιών λειτουργίας και εργαστηρίων αναφοράς. Έχουν επίσης αναπτυχθεί ισχυρές συνεργασίες μεταξύ κυβερνητικών υπηρεσιών, ακαδημαϊκών κέντρων, εθελοντικών οργανώσεων υγείας, ατόμων και οικογενειών με κυστική ίνωση. Αν και αυτές οι εξελίξεις μπορούν να αποδοθούν κυρίως σε βελτιώσεις στη θεραπεία με συμπτώματα των μεταγενέστερων επιπλοκών, αναμένεται ότι η ανοδική θεραπεία θα βελτιώσει τελικά περαιτέρω τη μακροζωία και την ποιότητα ζωής των ασθενών (Wilschanski et al.,2006).

2.1.2. Αιτίες

Η παχιά, κολλώδης βλέννα που σχετίζεται με την κυστική ίνωση συχνά εμποδίζει τις διόδους που μεταφέρουν αέρα μέσα και έξω από τους πνεύμονες. Αυτό μπορεί να προκαλέσει τα ακόλουθα συμπτώματα:

- συριγμός
- επίμονος βήχας που παράγει παχιά βλέννα ή φλέγμα
- δύσπνοια, ειδικά κατά την άσκηση
- επαναλαμβανόμενες πνευμονικές λοιμώξεις
- βουλωμένη μύτη

Η κυστική ίνωση είναι αποτέλεσμα ενός ελαττώματος στο λεγόμενο γονίδιο «κυτταρική ίνωση διαμεμβρανικής ρυθμιστικής αγωγιμότητας» ή γονίδιο CFTR. Αυτό το γονίδιο ελέγχει την κίνηση του νερού και του αλατιού μέσα και έξω από τα κύτταρα του σώματός. Μια ξαφνική μετάλλαξη ή αλλαγή στο γονίδιο CFTR

αναγκάζει τη βλέννα να γίνει παχύτερη και περισσότερο κολλώδης από την υποτιθέμενη. Αυτή η ανώμαλη βλέννα συσσωρεύεται σε διάφορα όργανα σε όλο το σώμα, όπως (Gonska, et al.,2012):

- έντερα
- πάγκρεας
- συκώτι
- πνεύμονες
- Αυξάνει την ποσότητα αλατιού στον ιδρώτα.

2.1.3. Κληρονομικότητα

Πρόκειται για μια γενετική διαταραχή (συνεπώς μη μεταδοτική) την οποία οι ασθενείς φέρουν από τη γέννησή τους, έχοντας κληρονομήσει δύο παθολογικά γονίδια της Κυστικής Ίνωσης, ένα από τον κάθε γονέα τους. Τα άτομα που φέρουν ένα μόνο παθολογικό γονίδιο (φορείς του γονιδίου) θεωρούνται απολύτως υγιή. Για να γεννηθεί ένα παιδί με Κυστική Ίνωση πρέπει απαραίτητα και οι δύο γονείς του να είναι φορείς ή ασθενείς. Οι πιθανότητες εμφάνισης της νόσου για κάθε παιδί καθορίζονται από τον κανόνα του Mendel. Παρακάτω αναφέρονται οι περιπτώσεις και οι πιθανότητες που υπάρχουν να είναι κάποιος πάσχων, φορέας ή να μην φέρει καθόλου το γονίδιο:

- Στη περίπτωση δύο γονέων-φορέων, κάθε παιδί υπάρχει πιθανότητα 25% να πάσχει από τη νόσο, 50% να είναι φορέας και 25% να μην φέρει καν το γονίδιο.

- Από ένα γονέα που πάσχει και ένα γονέα φορέα, κάθε παιδί έχει πιθανότητα 50% να πάσχει από τη νόσο και 50% πιθανότητα να είναι φορέας.

- Από ένα γονέα που δεν φέρει καθόλου το γονίδιο και ένα γονέα φορέα, δεν υπάρχει πιθανότητα γέννησης παιδιού που να πάσχει από την νόσο, αλλά κατά 50% κάθε παιδί είναι πιθανό να είναι φορέας.

- Από ένα γονέα που δεν φέρει καθόλου το γονίδιο και ένα γονέα που πάσχει, όλα τα παιδιά θα είναι φορείς.

- Τέλος, δύο γονείς που πάσχουν και οι δύο προφανώς μπορούν να κάνουν μόνο παιδιά που θα νοσούν.

(Gonska, et al.,2012).

2.1.4 Συχνότητα

Περίπου 1 στα 2000-2500 παιδιά γεννιούνται με κυστική ίνωση και συνολικά 50-60 παιδιά το χρόνο στην Ελλάδα (1 παιδί ανά εβδομάδα περίπου). Το 4-5% του γενικού πληθυσμού 1 στα 20 έως 25 άτομα θεωρείται ότι είναι φορέας του παθολογικού γονιδίου (περίπου 500.000 Έλληνες είναι φορείς). Στην χώρα μας εκτιμάται ότι υπάρχουν πάνω από 800 ασθενείς ενώ η συχνότερη γονιδιακή μετάλλαξη που παρατηρείται στον ελλαδικό χώρο είναι η χαρακτηριζόμενη ως f508del ή ΔF508, η οποία θεωρείται από τις βαρύτερες, σε συμπτωματολογία, μεταλλάξεις. Συγκριτικά, παρόλο που στην Ελλάδα και σε άλλες μεσογειακές χώρες η Μεσογειακή Αναιμία εμφανίζει ποσοστό φορέων περίπου διπλάσιο (8-10%), λόγω της ενημέρωσης και του εκτεταμένου προγράμματος προγεννητικού ελέγχου που έχει εφαρμοσθεί τα τελευταία 20 χρόνια, οι γεννήσεις ασθενών παιδιών δεν ξεπερνούν τις 5 κάθε χρόνο. Άρα, από την άποψη της γέννησης νέων πασχόντων, η Κυστική Ίνωση είναι η πιο διαδεδομένη κληρονομική νόσος στην Ελλάδα. Από την άλλη μεριά όμως αποτελεί μια πάθηση μάλλον άγνωστη στην κοινή γνώμη, ενώ, ακόμη και μεταξύ των ιατρών, η εικόνα για τη νόσο είναι τελείως ασαφής.(www.cysticfibrosis.gr)

2.1.5 Επιπτώσεις

Ενώ η διάγνωση της κυστικής ίνωσης επιβεβαιώνεται συχνά όταν ο ασθενής είναι ακόμη παιδί, η εμφάνιση των συμπτωμάτων γίνεται σταδιακά πιο εμφανής με την πάροδο του χρόνου. Τα συμπτώματα της κυστικής ίνωσης ποικίλλουν μεταξύ των ασθενών, αλλά από νεαρή ηλικία τείνει να περιλαμβάνει εκκρίσεις δέρματος με αλμυρή γεύση, αδυναμία αύξησης του βάρους, αργή ανάπτυξη και ορισμένα συμπτώματα του εντέρου. Τα συμπτώματα του εντέρου περιλαμβάνουν διάρροια, σοβαρή δυσκοιλιότητα δημιουργώντας πόνο στο στομάχι, φούσκωμα και αέρια ναυτία, απώλεια όρεξης και κόπρανα με απαίσια μυρωδιά. Τα αναπνευστικά συμπτώματα περιλαμβάνουν βήχα, ρινική συμφόρηση (ρινικοί πολύποδες), πνευμονία, δύσπνοια, πυρετό και φλέγμα (Godman, Malmstrom, Diogene, Gray, Jayathissa, Timoney, et al. 2015).

Δεν υπάρχουν λόγοι να εμποδίζονται τα παιδιά με κυστική ίνωση από το να πηγαίνουν στο σχολείο όπως οποιοδήποτε άλλο παιδί. Ωστόσο, οι ασθενείς ενδέχεται να αντιμετωπίσουν πρόσθετες προκλήσεις που σχετίζονται με τη διατροφή, τις θεραπείες και τις τακτικές διαδικασίες. Οι επίμονες λοιμώξεις μπορεί να απαιτούν νοσηλεία στο νοσοκομείο. Επειδή οι ασθενείς ενδέχεται να χρειαστεί να παραλείψουν το σχολείο σε ορισμένες περιπτώσεις, ορισμένοι γονείς προτιμούν να παρέχουν ιδιαίτερα μαθήματα στα παιδιά τους. Η έναρξη της εφηβείας και της εμμηόρροιας μπορεί να καθυστερήσει μερικά χρόνια. Επιπλέον, τα παιδιά με ΚΙ τείνουν να είναι μικρότερα και πιο λεπτά από άλλα παιδιά και η αίσθηση ότι είναι διαφορετικά, με βάση τα στερεότυπα της εικόνας του σώματος, μπορεί να είναι αγχωτική. Είναι επίσης σημαντικό για τους φροντιστές να δώσουν προσοχή σε ασθενείς που ενδέχεται να παραμελήσουν τις θεραπείες τους ως τρόπο να μην αισθάνονται τόσο διαφορετικοί από τους συνομηλίκους τους (Godman, Malmstrom, Diogene, Gray, Jayathissa, Timoney, et al. 2015).

Παρά το γεγονός ότι προς το παρόν δεν υπάρχει θεραπεία για την κυστική ίνωση, υπάρχουν θεραπείες που βελτιώνουν την ποιότητα ζωής και το προσδόκιμο ζωής των ασθενών. Στην πραγματικότητα, τα παιδιά με ΚΙ τείνουν να παραμένουν υγιή όταν θεραπεύονται έως την ενηλικίωση, αλλά καθώς η πνευμονική λειτουργία μειώνεται, ο ασθενής συχνά καθίσταται ανίκανος. Διαφορετικές θεραπείες αντιμετωπίζουν τα διαφορετικά συμπτώματα και δεν χρειάζονται όλοι οι ασθενείς όλα τα είδη φαρμάκων, αλλά το κοινό χαρακτηριστικό παραμένει ότι όλοι οι ασθενείς

χρειάζονται καθημερινές και απαιτητικές θεραπείες (Gutierrez, Patris, Hutchings & Cowell, 2015).

Οι πρόοδοι που σημειώθηκαν τα τελευταία χρόνια οδήγησαν σε αύξηση του προσδόκιμου ζωής των ασθενών από 10 χρόνια σε 51 χρόνια, κατά μέσο όρο.

Οι πνευμονικές θεραπείες περιλαμβάνουν αντιβιοτικά για την πρόληψη και τη θεραπεία λοιμώξεων πνευμόνων και ρινικών κόλπων όπως εισπνευστήρες, θεραπεία ενζύμου DNase, εμβόλια γρίπης και βακτηρίων, θεραπεία οξυγόνου, γιλέκα κρούσης και σε ορισμένες περιπτώσεις μεταμόσχευση πνευμόνων (Gutierrez, Patris, Hutchings & Cowell, 2015).

Οι θεραπείες του εντέρου είναι επίσης σημαντικές για την αύξηση της απορρόφησης των θρεπτικών ουσιών. Οι ασθενείς συχνά βασίζονται σε παγκρεατικά ένζυμα για να βοηθήσουν στην πέψη και την απορρόφηση λιπών και πρωτεϊνών, συμπληρώματα βιταμινών όπως Α, Δ, Ε και Κ. και φάρμακα κατά της δυσκοιλιότητας.

Τα φάρμακα και οι θεραπείες δεν είναι ο μόνος τρόπος για να παραμείνουν οι ασθενείς με ΚΙ υγιείς. Ο τρόπος ζωής είναι επίσης σημαντικός. Οι κύριες συστάσεις για τον τρόπο ζωής από τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας περιλαμβάνουν: αποφυγή του καπνίσματος και του καπνού, το πλύσιμο των χεριών συχνά για τη μείωση του κινδύνου μόλυνσης, την τακτική άσκηση και την κατανάλωση πολλών υγρών και τη φυσιολογική θεραπεία στο στήθος (Godman, Malmstrom, Diogene, Gray, Jayathissa, Timoney, et al. 2015).

Παρόλο που οι ασθενείς μπορεί να δυσκολεύονται να είναι σωματικά ενεργοί, έχει αποδειχθεί πως η άσκηση έχει οφέλη όπως αυξημένη ανοχή στην άσκηση, αντοχή των αναπνευστικών μυών και απόχρεμψη των πτυέλων, μειωμένο υπόλοιπο όγκο και ρυθμό μείωσης της πνευμονικής λειτουργίας, βελτιώσεις στην ισορροπία υγρών και κατακράτηση ηλεκτρολυτών ορού και χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου (Gutierrez, Patris, Hutchings & Cowell, 2015).

Η διατροφή μπορεί επίσης να αλλάξει δραστικά τα πεπτικά συμπτώματα των ασθενών λόγω της ανεπάρκειας τους στο πάγκρεας και της συσσώρευσης κολλώδους βλέννας στο όργανο, γεγονός που θέτει σε κίνδυνο την παραγωγή ενζύμων. Η έλλειψη ενζύμων εμποδίζει την πέψη και μειώνει την απορρόφηση πρωτεϊνών και λιπών. Εκτός από τη λήψη συμπληρωμάτων ενζύμου, ανόργανων συστατικών και βιταμινών με κάθε γεύμα, συνιστάται στους ασθενείς να τρώνε τακτικά, να δίνουν προτεραιότητα σε τρόφιμα με περισσότερες θερμίδες και πρωτεΐνες και να

ακολουθούν τις διατροφικές οδηγίες που παρέχονται από πιστοποιημένο διαιτολόγο (Gutierrez, Patris, Hutchings & Cowell, 2015).

Με την πάροδο του χρόνου, η κυστική ίνωση γίνεται πιο σοβαρή με πιο έντονα συμπτώματα και μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης σχετικών παθήσεων. Οι αναπνευστικές ασθένειες είναι οι πιο συχνές και περιλαμβάνουν κατεστραμμένους αεραγωγούς (βρογχιεκτασία), χρόνιες λοιμώξεις, όγκους στη μύτη (ρινικοί πολύποδες), βήχα με αίμα (αιμόπτυση), πνευμοθώρακα και αναπνευστική ανεπάρκεια (Godman, Malmstrom, Diogene, Gray, Jayathissa, Timoney, et al. 2015).

Οι επιπλοκές του πεπτικού συστήματος περιλαμβάνουν διατροφικές ανεπάρκειες, διαβήτη, μπλοκαρισμένους χολικούς αγωγούς, εντερική απόφραξη και σύνδρομο περιφερικής εντερικής απόφραξης (DIOS). Το DIOS είναι μερική ή πλήρης απόφραξη όπου το λεπτό έντερο συναντά το παχύ έντερο (Gutierrez, Patris, Hutchings & Cowell, 2015).

Άλλες επιπλοκές που μπορεί να συμβούν είναι η αραίωση των οστών (οστεοπόρωση) και οι ανισορροπίες ηλεκτρολυτών και η αφυδάτωση (Gutierrez, Patris, Hutchings & Cowell, 2015).

Ενώ οι ασθενείς με κυστική ίνωση δεν έχουν κανένα εμπόδιο στην κανονική σεξουαλική ζωή, η πλειονότητα των ανδρών είναι στείροι και οι γυναίκες μπορεί να έχουν δυσκολίες στη σύλληψη. Ωστόσο, οι σύγχρονες θεραπείες γονιμότητας μπορούν να βοηθήσουν σε αυτήν τη διαδικασία. Εκτός από αυτές τις επιπλοκές, οι ασθενείς αντιμετωπίζουν επίσης προκλήσεις σε διαφορετικές πτυχές της ζωής τους, όπως το ταξίδι. Η κυστική ίνωση δεν εμποδίζει τους ανθρώπους να ταξιδεύουν, αλλά υπάρχουν προετοιμασίες και προγραμματισμός που πρέπει να γίνουν εκ των προτέρων. Οι ασθενείς πρέπει να εξετάσουν πιθανά συμπτώματα, παροξύνσεις, φάρμακα για το ταξίδι και τη διάρκεια του χρόνου, εμβολιασμούς και εξειδικευμένη φροντίδα στην τοποθεσία (Gutierrez, Patris, Hutchings & Cowell, 2015).

Οι ασθενείς με κυστική ίνωση αντιμετωπίζουν σωματικά συμπτώματα και συναισθηματικά προβλήματα. Τώρα, ωστόσο, υπάρχουν πολλοί τρόποι για τους ασθενείς να αντιμετωπίσουν αυτά τα προβλήματα. Οι ομάδες υποστήριξης είναι οι πιο συνηθισμένες μέθοδοι και μπορούν να βρεθούν σε οργανισμούς και κέντρα πιστοποιημένα σε ΚΙ, τα οποία βρίσκονται σε όλη τη χώρα. Παρακολουθώντας συνεδρίες ομάδων υποστήριξης, οι οποίες υπάρχουν τόσο για τους ασθενείς όσο και για τους φροντιστές, οι άνθρωποι μπορούν να συναντήσουν άλλους στην ίδια

κατάσταση και να μοιραστούν εμπειρίες (Godman, Malmstrom, Diogene, Gray, Jayathissa, Timoney, et al. 2015).

2.1.6. Μέθοδοι Αντιμετώπισης

Αν και δεν υπάρχει θεραπεία για την κυστική ίνωση, υπάρχουν διάφορες διαθέσιμες θεραπείες που μπορούν να βοηθήσουν στην ανακούφιση των συμπτωμάτων και στη μείωση του κινδύνου επιπλοκών (Sharer et al., 1998).

- Φάρμακα

Τα αντιβιοτικά μπορεί να συνταγογραφούνται για να απαλλάξουν από πνευμονική λοίμωξη και να αποτρέψουν την εμφάνιση άλλης λοίμωξης στο μέλλον. Συνήθως χορηγούνται ως υγρά, δισκία ή κάψουλες. Σε πιο σοβαρές περιπτώσεις, ενέσεις ή εγχύσεις αντιβιοτικών μπορούν να χορηγηθούν ενδοφλεβίως ή μέσω φλέβας.

Τα φάρμακα αραίωσης της βλέννας καθιστούν τη βλέννα λεπτότερη και λιγότερο κολλώδης. Βοηθούν επίσης να φύγει η βλέννα, ώστε να αφήσει τους πνεύμονες. Αυτό βελτιώνει σημαντικά τη λειτουργία των πνευμόνων (Sosnay et al., 2013).

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, όπως η ιβουπροφαίνη και η ινδομεθακίνη, μπορούν να βοηθήσουν στη μείωση τυχόν πόνου και πυρετού που σχετίζεται με την κυστική ίνωση (Welsh & Smith, 1993).

Τα βρογχοδιασταλτικά χαλαρώνουν τους μύς γύρω από τους σωλήνες που μεταφέρουν αέρα στους πνεύμονες, γεγονός που βοηθά στην αύξηση της ροής του αέρα. Μπορεί να χορηγηθεί τα φάρμακα αυτά μέσω εισπνευστήρα ή νεφελοποιητή.

- Χειρουργικά

Η χειρουργική επέμβαση εντέρου είναι μια επείγουσα χειρουργική επέμβαση που περιλαμβάνει την αφαίρεση ενός τμήματος του εντέρου. Μπορεί να πραγματοποιηθεί για την ανακούφιση της απόφραξης των εντέρων (Sharer et al., 1998).

Επιπρόσθετα η κυστική ίνωση μπορεί να επηρεάσει την πέψη και να αποτρέψει την απορρόφηση των θρεπτικών ουσιών από τα τρόφιμα. Ένας σωλήνας τροφοδοσίας για την παροχή διατροφής μπορεί να περάσει μέσω της μύτης ή να εισαχθεί χειρουργικά απευθείας στο στομάχι (Sosnay et al., 2013).

Ακόμα, μια μεταμόσχευση πνευμόνων περιλαμβάνει την αφαίρεση ενός κατεστραμμένου πνεύμονα και την αντικατάστασή του με ένα υγιές, συνήθως από έναν νεκρό δότη. Η χειρουργική επέμβαση μπορεί να είναι απαραίτητη όταν κάποιος με κυστική ίνωση έχει σοβαρά αναπνευστικά προβλήματα. Σε ορισμένες περιπτώσεις, και οι δύο πνεύμονες μπορεί να χρειαστεί να αντικατασταθούν. Αυτό μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε σοβαρές επιπλοκές μετά τη χειρουργική επέμβαση, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας. Η μεταμόσχευση πνευμόνων πραγματοποιείται μόνο σε εξειδικευμένα κέντρα στον κόσμο (Sosnay et al., 2013).

- Φυσικοθεραπεία στο στήθος

Η θεραπεία βοηθά στη χαλάρωση της παχιάς βλέννας στους πνεύμονες, καθιστώντας ευκολότερο το βήχα. Συνήθως εκτελείται μία έως τέσσερις φορές την ημέρα. Μηχανικές συσκευές μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για τον καθαρισμό της βλέννας. Αυτά περιλαμβάνουν (Cohn et al.,1998):

- A. ένα σφινγκτήρα στο στήθος, το οποίο μιμείται τα αποτελέσματα του χτυπήματος με χέρια κατά μήκος των πλευρών του στήθους,
- B. ένα φουσκωτό γιλέκο, το οποίο δονείται σε υψηλή συχνότητα για να βοηθήσει στην αφαίρεση της βλέννας του στήθους

- Κατ'οίκον φροντίδα

Η κυστική ίνωση μπορεί να εμποδίσει τα έντερα να απορροφήσουν τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά από τα τρόφιμα. Εάν κάποιος έχει κυστική ίνωση, μπορεί να χρειαστεί έως και 50 τοις εκατό περισσότερες θερμίδες την ημέρα από τους ανθρώπους που δεν πάσχουν από την ασθένεια. Μπορεί επίσης να χρειαστεί να πάρουν κάψουλες παγκρεατικού ενζύμου με κάθε γεύμα. Ο γιατρός μπορεί επίσης να συστήσει αντιόξινα, πολυβιταμίνες και δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες και αλάτι (Wilschanski et al.,2006).

- Πρέπει επίσης να γίνονται τα εξής (Welsh & Smith, 1993):
 - i. Κατανάλωση άφθονων υγρών επειδή μπορούν να βοηθήσουν στην αραιώση της βλέννας στους πνεύμονες.
 - ii. Άσκηση τακτικά για να χαλαρώσει η βλέννα στους αεραγωγούς. Το περπάτημα, η ποδηλασία και το κολύμπι είναι εξαιρετικές επιλογές.
 - iii. Αποφυγή καπνού και γύρης όποτε είναι δυνατόν. Αυτά τα ερεθιστικά μπορούν να επιδεινώσουν τα συμπτώματα.
 - iv. Λήψη τακτικών εμβολιασμών γρίπης και πνευμονίας.

2.2. Το Φάρμακο Kalydeco

2.2.1. Εισαγωγή

Τα δισκία Kalydeco ενδείκνυνται για τη θεραπεία ενηλίκων, εφήβων και παιδιών ηλικίας 6 μηνών και άνω με κυστική ίνωση (ΚΙ) που έχουν, κατά περίπτωση, μία από τις ακόλουθες μεταλλάξεις (κατηγορίας III) στο γονίδιο CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ή S549R. Τα δισκία Kalydeco ενδείκνυνται επίσης για τη θεραπεία ενηλίκων ηλικίας 18 ετών και άνω με κυστική ίνωση (ΚΙ) που έχουν μετάλλαξη R117H στο γονίδιο CFTR. Τα δισκία Kalydeco ενδείκνυνται επίσης σε συνδυασμό με δισκία tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg για τη θεραπεία ενηλίκων και εφήβων ηλικίας 12 ετών και άνω με κυστική ίνωση που είναι ομόζυγοι για τη μετάλλαξη F508del ή που είναι ετερόζυγοι για την F508del μετάλλαξη και έχουν μία από τις ακόλουθες μεταλλάξεις στο γονίδιο CFTR: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711 + 3A → G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789 + 5G → A, 3272-26A → G , και 3849 + 10kbC → T (Davies, Wainwright, Canny, Chilvers, Howenstine, Munck, et al 2013).

Η έγκριση το 2012 για το φάρμακο κυστικής ίνωσης Kalydeco® (ivacaftor), σηματοδότησε μια σημαντική πρόοδο στη θεραπεία της ΚΙ. Το Kalydeco ήταν το πρώτο φάρμακο που αντιμετώπισε την υποκείμενη αιτία της νόσου και είναι πολύ αποτελεσματικό για περίπου 4–5% των ασθενών με ΚΙ με ορισμένες γενετικές παραλλαγές. Ωστόσο, η διαδικασία μέσω της οποίας αναπτύχθηκε το Kalydeco και η

τιμή του φαρμάκου που ορίστηκε από την εταιρία ανάπτυξής του, της Vertex Pharmaceuticals, προκάλεσαν κάποια ανησυχία στους υπεύθυνους χάραξης πολιτικής(Gutierrez, Patris, Hutchings & Cowell, 2015).

Το Kalydeco είναι ένα από τα πιο ακριβά φάρμακα στην αγορά, με τιμή περίπου 300.000 ευρώ ανά ασθενή ετησίως. Παρόλο που τα ορφανά φάρμακα (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ασθενών με σπάνιες ασθένειες) συχνά είναι σχετικά ακριβά, εν μέρει, λόγω του υψηλού κόστους έρευνας και ανάπτυξης και του χαμηλού όγκου των ασθενών, η τιμή του Kalydeco έχει επικριθεί από μέλη της ιατρικής κοινότητας ως «ασυνεπής» και πέρα από αυτό που είναι απαραίτητο για την κάλυψη του κόστους E&A. Συγκεκριμένα, η τιμή του Kalydeco αντιπροσωπεύει μια δεκαπλάσια αύξηση στο συνολικό κόστος των φαρμάκων ενός τυπικού ασθενούς. Η υψηλή τιμή του Kalydeco είναι επίσης αμφιλεγόμενη επειδή αναπτύχθηκε χρησιμοποιώντας φιλανθρωπικά κεφάλαια από το Ίδρυμα Κυστικής Ίωσης (CFF) και βασίστηκε στα αποτελέσματα της βασικής έρευνας που χρηματοδοτήθηκε με χρήματα του δημοσίου. Το CFF επένδυσε αρχικά 75 εκατομμύρια στην ανάπτυξη του φαρμάκου με επακόλουθη επένδυση 75 εκατομμυρίων στη Vertex για περαιτέρω έρευνα, και πρόσφατα πούλησε ορισμένα από τα δικαιώματά του στην Kalydeco για 3,3 δισεκατομμύρια(Barabas & Jerit, 2009).

2.2.2. Συστατικά

Το Kalydeco περιέχει τη δραστική ουσία ivacaftor. Το Ivacaftor δρα στο επίπεδο του ρυθμιστή διαμεμβρανικής αγωγιμότητας κυστικής ίωσης (CFTR), μιας πρωτεΐνης που σχηματίζει ένα κανάλι στην κυτταρική επιφάνεια που επιτρέπει την κίνηση σωματιδίων όπως το χλωρίδιο μέσα και έξω από το κύτταρο. Λόγω μεταλλάξεων στο γονίδιο CFTR, η κίνηση του χλωριδίου μειώνεται σε εκείνους με κυστική ίωση. Το Ivacaftor βοηθά ορισμένες μη φυσιολογικές πρωτεΐνες CFTR να ανοίγουν πιο συχνά για να βελτιώσουν την κίνηση του χλωρίου μέσα και έξω από το κύτταρο(Kroll, 2015).

Το Kalydeco είναι αντιπροσωπευτικό πολλών από τα ζητήματα πολιτικής που σχετίζονται ευρύτερα με σπάνιες ασθένειες και ορφανά φάρμακα. Η τιμή και η κλινική αποτελεσματικότητα των ορφανών φαρμάκων είναι ένα σημαντικό ζήτημα

για τους υπεύθυνους χάραξης πολιτικής και εκείνους που είναι υπεύθυνοι για τη λήψη αποφάσεων αποζημίωσης με σημαντικές επιπτώσεις στην πρόσβαση των ασθενών. Στις ΗΠΑ, το Kalydeco έγινε δεκτό σχετικά γρήγορα από προγράμματα Medicaid και ιδιωτικούς ασφαλιστές, ενώ η κάλυψη αλλού ήταν πιο δύσκολη. Η απόφαση χρηματοδότησης του Kalydeco στην Αγγλία φαίνεται να επηρέασε τις αποφάσεις άλλων δικαιοδοσιών του Ηνωμένου Βασιλείου, όπως η Σκωτία, οι οποίες αποφάσισαν να χρηματοδοτήσουν το φάρμακο λίγες μόνο ημέρες μετά την ενημέρωση της Κοινοπραξίας Φαρμάκων της Σκωτίας. Στην Αυστραλία και τον Καναδά, έγιναν παρατεταμένες διαπραγματεύσεις με την Vertex σχετικά με την τιμή του φαρμάκου, με ομάδες ασθενών να ασκούν πιέσεις στους πολιτικούς να παρέχουν χρηματοδότηση. Λαμβάνοντας υπόψη την προσοχή που έχει λάβει το Kalydeco από τους υπεύθυνους χάραξης πολιτικής, τις ομάδες ασθενών και τα μέσα ενημέρωσης, καθώς και τη νέα φύση της συμμετοχής του CFF στην ανάπτυξη του Kalydeco, η ανάλυση της κάλυψης εφημερίδων αυτού του φαρμάκου παρέχει μια μοναδική ευκαιρία να εξεταστεί πώς τα ζητήματα πολιτικής και οι αντιπαραθέσεις που σχετίζονται με τα ορφανά φάρμακα απεικονίζονται. Συγκεκριμένα, η κάλυψη από τα μέσα ενημέρωσης μπορεί να διαδραματίσει ρόλο στο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης και να περιπλέξει τις συζητήσεις σχετικά με ζητήματα πολιτικής δημόσιας υγείας. Η κάλυψη των ειδησεογραφικών μέσων μπορεί επίσης να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο οι συζητήσεις πολιτικής που σχετίζονται με τις αποφάσεις χρηματοδότησης διαμορφώνονται, διαδραματίζονται και τελικά επιλύονται. Επιπλέον, τα μέσα μπορούν να αντανakλούν και να διαμορφώνουν την κοινή γνώμη και να επηρεάζουν την αντίληψη του κοινού για τη σοβαρότητα των ασθενειών και των θεμάτων υγείας. Δεδομένου ότι τα δημοφιλή μέσα ενημέρωσης είναι η πρωταρχική πηγή πληροφοριών για την υγεία και την επιστήμη, η εξέταση των απεικονίσεων των ειδησεογραφικών μέσων του Kalydeco μπορεί να παράσχει πληροφορίες για τον τρόπο με τον οποίο έχει διαμορφωθεί η συζήτηση σχετικά με την αποζημίωση και την πρόσβαση των ασθενών και ποιες πληροφορίες έχουν δοθεί στο κοινό σχετικά με τα οφέλη, το κόστος και τις αντιπαραθέσεις του Kalydeco (Barabas & Jerit, 2009).

2.2.3. Στόχος και Αντιμετώπιση

Το KALYDECO ταξινομείται ως ενισχυτής της διαμεμβρανικής αγωγιμότητας κυστικής ίνωσης (CFTR). Το KALYDECO ενδείκνυται για τη θεραπεία της κυστικής ίνωσης σε ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω που έχουν μετάλλαξη G551D στο γονίδιο CFTR. Εάν ο γονότυπος του ασθενούς είναι άγνωστος, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μια δοκιμή μετάλλαξης CF που έχει εγκριθεί από το FDA για την ανίχνευση της παρουσίας της μετάλλαξης G551D (Davies, Wainwright, Canny, Chilvers, Howenstine, Munck, et al 2013).

2.2.4. Παρενέργειες

Για να αποφευχθούν ανεπιθύμητες ενέργειες και να διασφαλιστεί η σωστή χρήση, οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευτούν τον γιατρό τους πριν πάρουν το KALYDECO. Θα πρέπει να μιλήσουν για ασθένειες ή προβλήματα που μπορεί να έχουν, όπως (Kroll, 2015):

- Νεφρική ή ηπατική νόσο.
- Πρόβλημα με το φακό του ματιού (καταρράκτης). Ο γιατρός μπορεί να συστήσει οφθαλμολογικές εξετάσεις πριν και μετά τη θεραπεία με το KALYDECO.
- Εγκυμοσύνη ή επιθυμία εγκυμοσύνης. Δεν είναι γνωστό εάν το KALYDECO θα βλάψει το αγέννητο μωρό. Οι ασθενείς και ο γιατρός θα πρέπει να αποφασίσουν εάν θα πάρουν το KALYDECO σε περίπτωση εγκυμοσύνης.
- Θηλασμός ή επιθυμία θηλασμού. Δεν είναι γνωστό εάν το KALYDECO διέρχεται στο μητρικό γάλα. Οι ασθενείς και ο γιατρός θα πρέπει να αποφασίσουν εάν θα πάρουν το KALYDECO σε περίπτωση θηλασμού (Gutierrez, Patris, Hutchings & Cowell, 2015).

3 Μεθοδολογία

Οι συστηματικές ανασκοπήσεις είναι ένας τύπος βιβλιογραφικής επισκόπησης που χρησιμοποιεί συστηματικές μεθόδους για τη συλλογή δευτερογενών δεδομένων, αξιολογεί κριτικά τις ερευνητικές μελέτες και συνθέτει τα ευρήματα ποιοτικά ή ποσοτικά. Οι συστηματικές ανασκοπήσεις διατυπώνουν ερευνητικά ερωτήματα ευρέως ή στενού πεδίου, και προσδιορίζουν και συνθέτουν μελέτες που σχετίζονται άμεσα με το συστηματικό ερώτημα ανασκόπησης. Έχουν σχεδιαστεί για να παρέχουν μια πλήρη, εξαντλητική περίληψη των τρεχόντων αποδεικτικών στοιχείων, δημοσιευμένων και μη δημοσιευμένων, δηλαδή μεθοδικά, περιεκτικά, διαφανή και αναπαραγώγιμα.

Συνιστάται ιδιαίτερα η κατανόηση των συστηματικών ανασκοπήσεων και του τρόπου εφαρμογής τους στην πράξη για επαγγελματίες που ασχολούνται με την παροχή υγειονομικής περίθαλψης, τη δημόσια υγεία και τη δημόσια πολιτική. Οι συστηματικές ανασκοπήσεις των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών είναι το κλειδί για την πρακτική της ιατρικής βάσει τεκμηρίων και μια ανασκόπηση των υπάρχουσών μελετών είναι συχνά ταχύτερη και φθηνότερη από την έναρξη μιας νέας μελέτης. Σε αντίθεση, οι συστηματικές ανασκοπήσεις των μελετών παρατήρησης κατατάσσονται χαμηλότερα στην ιεραρχία βάσει τεκμηρίων. Ωστόσο, ένας άλλος σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει την ποιότητα των αποδεικτικών στοιχείων είναι η ακρίβεια του μεθοδολογικού σχεδιασμού και της εκτέλεσης της συστηματικής επισκόπησης που πραγματοποιούν οι συγγραφείς.

Ενώ οι συστηματικές ανασκοπήσεις εφαρμόζονται συχνά στο πλαίσιο της βιοϊατρικής ή της υγειονομικής περίθαλψης, μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε άλλους τομείς όπου θα ήταν χρήσιμη η αξιολόγηση ενός συγκεκριμένου θέματος. Οι συστηματικές ανασκοπήσεις μπορούν να εξετάσουν κλινικές δοκιμές, παρεμβάσεις δημόσιας υγείας, περιβαλλοντικές παρεμβάσεις, κοινωνικές παρεμβάσεις, δυσμενείς επιπτώσεις και οικονομικές αξιολογήσεις (Gutierrez, Patris, Hutchings & Cowell, 2015).

Μια συστηματική ανασκόπηση στοχεύει στην παροχή μιας πλήρους, διεξοδικής περίληψης της τρέχουσας βιβλιογραφίας που σχετίζεται με ένα ερευνητικό ζήτημα. Το πρώτο βήμα στη διεξαγωγή μιας συστηματικής επισκόπησης είναι να δημιουργηθεί μια δομημένη ερώτηση για να καθοδηγηθεί η ανασκόπηση. Το δεύτερο

βήμα είναι η διεξοδική αναζήτηση της βιβλιογραφίας για σχετικές εργασίες. Η ενότητα Μεθοδολογία μιας συστηματικής επισκόπησης θα απαριθμήσει όλες τις βάσεις δεδομένων και τα ευρητήρια παραπομπών που αναζητήθηκαν όπως το Web of Science, το Embase και το PubMed και τυχόν μεμονωμένα περιοδικά που αναζητήθηκαν. Η αναζήτηση διαφορετικών βάσεων δεδομένων αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα κλινικών δοκιμών. Από αυτήν την άποψη, πιο πρόσφατα έχει γίνει αυξημένη αναγνώριση της σημασίας της χρήσης διαφορετικών τεχνολογιών αναζήτησης, με εργαλεία που βασίζονται σε τεχνητή νοημοσύνη να αναγνωρίζονται όλο και περισσότερο. Οι τίτλοι και οι περιλήψεις των αναγνωρισμένων άρθρων ελέγχονται βάσει προκαθορισμένων κριτηρίων επιλεξιμότητας και συνάφειας για τη διαμόρφωση ενός συνόλου συμπερίληψης. Αυτό το σύνολο θα σχετίζεται με το ερευνητικό πρόβλημα. Σε κάθε περιλαμβανόμενη μελέτη μπορεί να ανατεθεί μια αντικειμενική αξιολόγηση της μεθοδολογικής ποιότητας κατά προτίμηση χρησιμοποιώντας μεθόδους που συμμορφώνονται με τη δήλωση προτιμώμενων στοιχείων αναφοράς για συστηματικές αναλύσεις και μετα-αναλύσεις (PRISMA) (η τρέχουσα οδηγία) ή τα πρότυπα ποιότητας Cochrane.

Οι συστηματικές ανασκοπήσεις συχνά, αλλά όχι πάντα, χρησιμοποιούν στατιστικές τεχνικές (μετα-ανάλυση) για να συνδυάσουν τα αποτελέσματα των επιλέξιμων μελετών ή τουλάχιστον να χρησιμοποιούν βαθμολόγηση των επιπέδων αποδεικτικών στοιχείων ανάλογα με τη μεθοδολογία που χρησιμοποιείται. Μπορεί να ζητηθεί ένας επιπλέον κριτής για την επίλυση τυχόν διαφορών βαθμολογίας μεταξύ βαθμολογητών. Η συστηματική ανασκόπηση εφαρμόζεται συχνά στο πλαίσιο της βιοϊατρικής ή της υγειονομικής περίθαλψης, αλλά μπορεί να εφαρμοστεί σε οποιοδήποτε πεδίο έρευνας. Ομάδες όπως η Συνεργασία Campbell προωθούν τη χρήση συστηματικών ανασκοπήσεων στη χάραξη πολιτικής πέρα από την υγειονομική περίθαλψη.

Μια συστηματική ανασκόπηση χρησιμοποιεί μια αντικειμενική και διαφανή προσέγγιση για τη σύνθεση της έρευνας, με στόχο την ελαχιστοποίηση της προκατάληψης. Ενώ πολλές συστηματικές κριτικές βασίζονται σε μια ρητή ποσοτική μετα-ανάλυση των διαθέσιμων δεδομένων, υπάρχουν επίσης ποιοτικές κριτικές που συμμορφώνονται με τα πρότυπα συλλογής, ανάλυσης και αναφοράς στοιχείων. Το EPPI-Center είχε επιρροή στην ανάπτυξη μεθόδων για τον συνδυασμό ποιοτικής και ποσοτικής έρευνας σε συστηματικές ανασκοπήσεις. Η δήλωση PRISMA προτείνει έναν τυποποιημένο τρόπο για να εξασφαλιστεί μια διαφανής και πλήρης αναφορά

συστηματικών ανασκοπήσεων και απαιτείται τώρα για αυτό το είδος έρευνας από περισσότερα από 170 ιατρικά περιοδικά παγκοσμίως.

Οι εξελίξεις στις συστηματικές κριτικές κατά τον 21ο αιώνα περιελάμβαναν ρεαλιστικές ανασκοπήσεις και τη μετα-αφηγηματική προσέγγιση, και οι δύο αντιμετώπισαν προβλήματα μεθόδων και ετερογένειας που υπάρχουν σε ορισμένα θέματα.

Για την εκπόνηση της παρούσας εργασίας και συγκεκριμένα για την ανάλυση των κλινικών μελετών χρησιμοποιήθηκαν άρθρα ανασκόπησης και περιγραφής κλινικών δοκιμών από την βάση δεδομένων PUBMED, το New English Journal of Medicine και την βάση δεδομένων του ClinicalTrials χρησιμοποιώντας τις παρακάτω λέξεις κλειδιά: Cystic Fybrois, Ivacaftor, Tezacaftor, Elexacaftor, Lumacaftor. Επιπρόσθετα ανακτήθηκαν δεδομένα για το φαρμακευτικά σκευάσματα από τις ιστοσελίδες του FDA (Food and Drug Administration) και του EPO (European Patent Office).

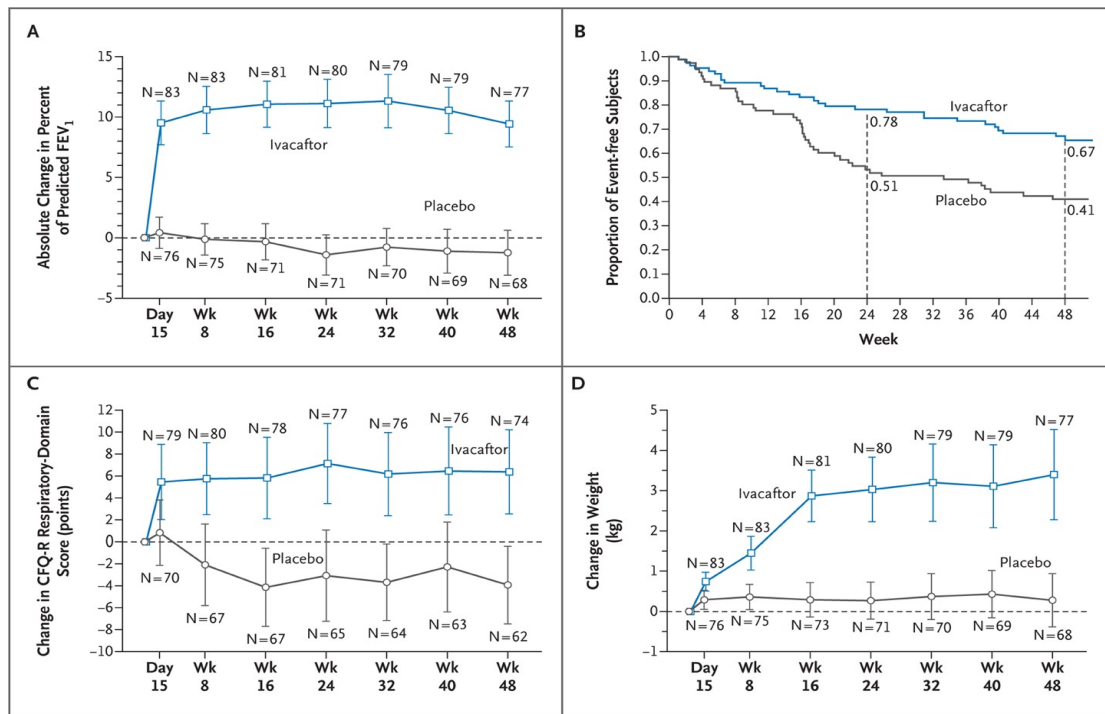
4 Ανάλυση Συστηματικής Ανασκόπησης

Το Kalydeco εγκρίθηκε αρχικά από το FDA τον Ιανουάριο του 2012 για τη θεραπεία ασθενών με κυστική ίνωση ηλικίας 6 ετών και άνω με έναν μόνο τύπο μετάλλαξης που ονομάζεται G551D. Αυτή η έγκριση βασίστηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές - η δοκιμή STRIVE (NCT00909532) που πραγματοποιήθηκε σε 167 ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω και η δοκιμή ENVISION (NCT00909727) πραγματοποιήθηκε σε 52 ασθενείς ηλικίας 6-11 ετών. Ο κύριος δείκτης μέτρησης της αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή στη FEV1 μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας. Η FEV1 είναι η μέγιστη ποσότητα αέρα που μπορεί να εκπνεύσει ένα άτομο σε ένα δευτερόλεπτο.

Στην μελέτη STRIVE, μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή αξιολογήθηκε το Kalydeco(Ivacaftor) σε άτομα ηλικίας 12 ετών και άνω με κυστική ίνωση και τουλάχιστον μία μετάλλαξη G551D-CFTR. Στους εθελοντές ανατέθηκαν τυχαία να λαμβάνουν 150 mg Ivacaftor κάθε 12 ώρες (84 άτομα, εκ των οποίων 83 έλαβαν τουλάχιστον μία δόση) ή εικονικό φάρμακο (83, εκ

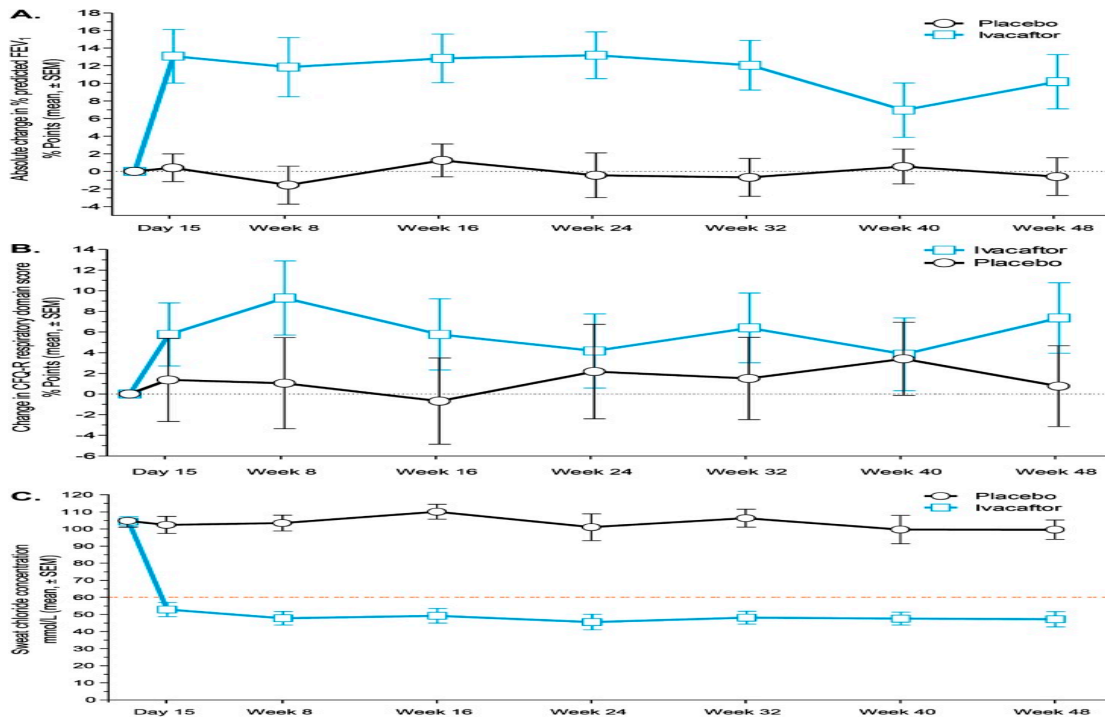
των οποίων 78 έλαβαν τουλάχιστον μία δόση) για 48 εβδομάδες. Το κύριο τελικό σημείο ήταν η εκτιμώμενη μέση μεταβολή από την έναρξη έως την εβδομάδα 24 στο ποσοστό του προβλεπόμενου αναγκαστικού όγκου εκπνοής σε 1 δευτερόλεπτο (FEV1).

Η αλλαγή από την έναρξη έως την 24^η εβδομάδα στο ποσοστό του προβλεπόμενου FEV1 ήταν μεγαλύτερη κατά 10,6 ποσοστιαίες μονάδες στην ομάδα Ivacaftor από την ομάδα εικονικού φαρμάκου ($P < 0,001$). Οι επιδράσεις στην πνευμονική λειτουργία παρατηρήθηκαν για 2 εβδομάδες και το σημαντικό θεραπευτικό αποτέλεσμα διατηρήθηκε μέχρι και την τελευταία εβδομάδα. Τα άτομα που έλαβαν Ivacaftor είχαν 55% λιγότερες πιθανότητες να παρουσιάσουν πνευμονική έξαρση από ότι οι ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, έως την εβδομάδα 48 ($P < 0,001$). Ακόμα, έως την εβδομάδα 48, τα άτομα στην ομάδα του Ivacaftor σημείωσαν 8,6 βαθμούς περισσότερους από ό,τι τα άτομα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου στον τομέα των αναπνευστικών συμπτωμάτων του αναθεωρημένου ερωτηματολογίου Cystic Fibrosis (κλίμακα 100 βαθμών, με υψηλότερους αριθμούς που δείχνουν χαμηλότερο επίδραση των συμπτωμάτων στην ποιότητα ζωής του ασθενούς) ($P < 0,001$). Κατά την διάρκεια των 48 εβδομάδων, οι ασθενείς που έλαβαν Ivacaftor είχαν αποκτήσει κατά μέσο όρο 2,7 κιλά περισσότερο βάρος από ό,τι οι ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($P < 0,001$). Η αλλαγή από την έναρξη έως πέρασ της έρευνας στη συγκέντρωση ποσότητας του άλατος (χλωριούχο νάτριο) στον ιδρώτα του δέρματος, ένα μέτρο της δραστηριότητας του CFTR, με Ivacaftor σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν $-48,1$ mmol ανά λίτρο ($P < 0,001$). Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες, με χαμηλότερο ποσοστό σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στην ομάδα που έλαβε Ivacaftor έναντι της ομάδος που έλαβε το εικονικό φάρμακο (24% έναντι 42%).



Η μελέτη ENVISION ήταν μια φάσης 2-3, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη σε ασθενείς με κυστική ίνωση ηλικίας 6-11 ετών με μετάλλαξη G551D-CFTR σε τουλάχιστον ένα αλληλόμορφο. Στους ασθενείς ανατέθηκε μετά από τυχαιοποίηση να λαμβάνουν Ivacaftor χορηγούμενα από το στόμα των 150 mg (n = 26) ή εικονικό φάρμακο (n = 26) κάθε 12 ώρες για 48 εβδομάδες

Παρά τις σχεδόν φυσιολογικές μέσες τιμές αναφοράς στο FEV₁, οι ασθενείς που έλαβαν Ivacaftor είχαν σημαντική αύξηση του ποσοστού που προέβλεπε το FEV₁ από την έναρξη έως την εβδομάδα 24 έναντι της ομάδας εικονικού φαρμάκου (αποτέλεσμα θεραπείας, 12,5 εκατοστιαίες μονάδες, P <0,001). Οι επιδράσεις στην πνευμονική λειτουργία ήταν εμφανείς κατά 2 εβδομάδες και ένα σημαντικό θεραπευτικό αποτέλεσμα διατηρήθηκε και την λήξη της έρευνας. Οι ασθενείς που έλαβαν Ivacaftor κέρδισαν, κατά μέσο όρο, 2,8 kg περισσότερο από εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 48 (P <0,001). Η αλλαγή από την έναρξη έως την εβδομάδα 48 στη συγκέντρωση του χλωριούχου ιδρώτα, ένα μέτρο της δραστηριότητας CFTR, με Ivacaftor ήταν -53,5 mmol / L (P <0,001) έναντι του εικονικού φαρμάκου. Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες.



Δυστυχώς η κυστική ίνωση ως γονιδιακή νόσος υπολογίζεται ότι έχει περισσότερες από 2000 μεταλλάξεις και το Kalydeco είναι αποτελεσματικό μόνο για ένα πολύ μικρό ποσοστό των ασθενών (4-5%). Έτσι λοιπόν το 2015 κυκλοφόρησε ένας νέος συνδυασμός φαρμάκων, το “Orkambi”, το οποίο είναι ο συνδυασμός 2 φαρμάκων, του Kalydeco και του Lumacaftor. Το “Orkambi” στοχεύει σε μια από τις πιο συχνές μεταλλάξεις της νόσου αυτή του γονιδίου F508del. Παρόλο που η μονοθεραπεία τόσο του Ivacaftor όσο και του Lumacaftor είχε αποδειχθεί ότι δεν είχε σημαντική κλινική αποτελεσματικότητα σε ασθενείς που είναι ομόζυγοι για τη μετάλλαξη Phe508del CFTR, μια μελέτη φάσης 2 έδειξε ότι ο συνδυασμός Lumacaftor και Ivacaftor αύξανε τη δραστηριότητα CFTR σε βαθμό που μπορούσε να είναι επαρκής για τη βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων σε αυτούς τους ασθενείς. Έτσι, διενεργήθηκαν δύο δοκιμές φάσης 3 (TRAFFIC και TRANSPORT) για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας δύο διαφορετικών δόσεων Lumacaftor σε συνδυασμό με Ivacaftor σε ασθενείς με κυστική ίνωση που ήταν ομόζυγοι για το Phe508del CFTR μετάλλαξη.

Οι δύο κλινικές μελέτες ήταν μελέτες φάσης 3, πολυεθνικές, τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο με παράλληλες ομάδες στις οποίες χορηγήθηκε το Lumacaftor σε συνδυασμό με Ivacaftor για 24 εβδομάδες. Στους ασθενείς (στο σύνολό τους 1108, άνω των 12 ετών) ανατέθηκε τυχαία να λαμβάνουν είτε Lumacaftor (600 mg μία φορά την ημέρα ή 400 mg κάθε 12 ώρες) σε

συνδυασμό με Ivacaftor (250 mg κάθε 12 ώρες) ή placebo. Η μέση βασική τιμή FEV1 ήταν το 61% της προβλεπόμενης τιμής. Και στις δύο μελέτες, υπήρξαν σημαντικές βελτιώσεις στο αρχικό τελικό σημείο και στις δύο ομάδες δόσης Lumacaftor-Ivacaftor. Η διαφορά μεταξύ του συνδυασμένου φαρμάκου και του εικονικού σε σχέση με τη μέση απόλυτη βελτίωση στο ποσοστό της προβλεπόμενης FEV1 κυμαινόταν από 2,6 έως 4,0 εκατοστιαίες μονάδες ($P < 0,001$), η οποία αντιστοιχούσε σε μια μέση σχετική διαφορά θεραπείας 4,3 έως 6,7% ($P < 0,001$). Οι αναλύσεις έδειξαν ότι το ποσοστό των πνευμονικών παροξύνσεων ήταν 30 έως 39% χαμηλότερο στις ομάδες Lumacaftor-Ivacaftor από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Το ποσοστό των ανεπιθύμητων συμβάντων που οδήγησαν σε νοσοκομειακή περίθαλψη ή τη χρήση ενδοφλέβιων αντιβιοτικών ήταν χαμηλότερο και στις ομάδες Lumacaftor-Ivacaftor. Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν γενικά παρόμοια στις ομάδες Lumacaftor-Ivacaftor και εικονικού φαρμάκου. Το ποσοστό διακοπής λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος ήταν 4,2% μεταξύ των ασθενών που έλαβαν Lumacaftor-Ivacaftor έναντι 1,6% μεταξύ εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Το ποσοστό των ασθενών που διέκοψαν την μελέτη για λόγους που σχετίζονται με ένα ανεπιθύμητο συμβάν ήταν υψηλότερο μεταξύ εκείνων που έλαβαν Lumacaftor-Ivacaftor από ότι μεταξύ εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο ενώ δύσπνοια και σφίξιμο στο στήθος αναφέρθηκαν συχνότερα στις ομάδες ενεργού θεραπείας. Σε μια μελέτη φάσης 2, η θεραπεία με μονοθεραπεία με Lumacaftor συσχετίστηκε με έναν αρχικό αυξημένο κίνδυνο δύσπνοιας ή σφίξιμο στο στήθος, αν και αυτά τα συμπτώματα ήταν ασυνήθιστα μετά την προσθήκη του Ivacaftor στον Lumacaftor. Παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων σε παρόμοιο αριθμό ασθενών στις ομάδες ενεργού θεραπείας και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ωστόσο, σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αύξηση των ηπατικών ενζύμων αναφέρθηκαν μόνο στην ομάδα ενεργού θεραπείας.

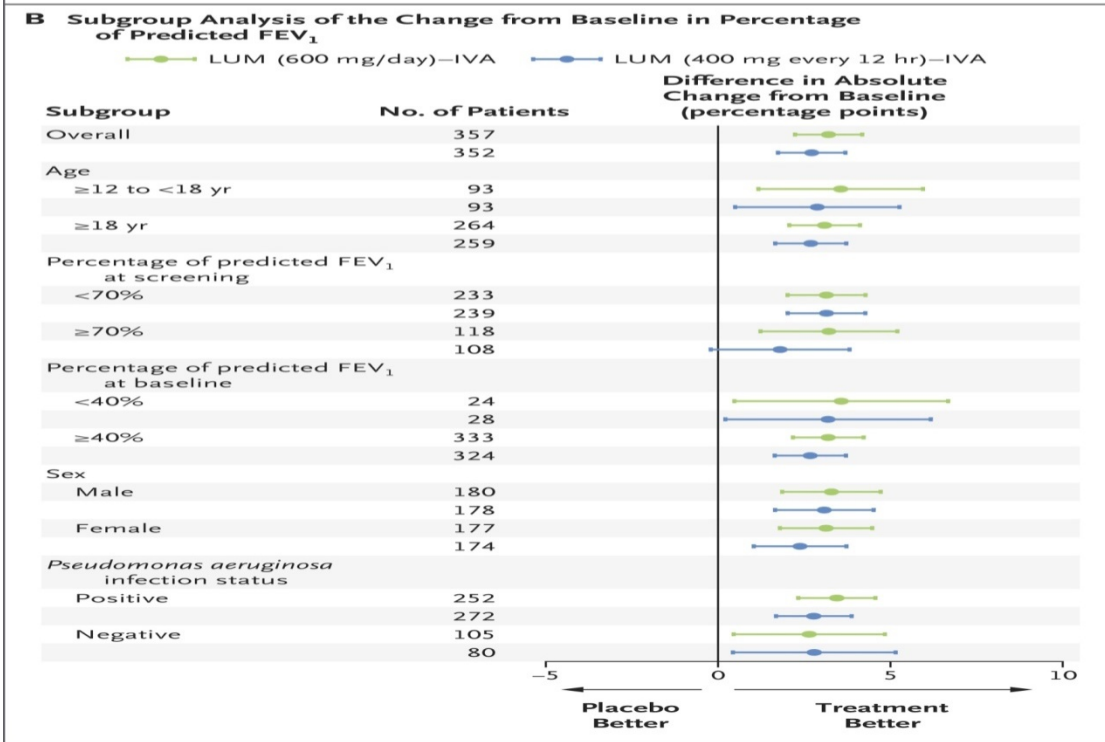
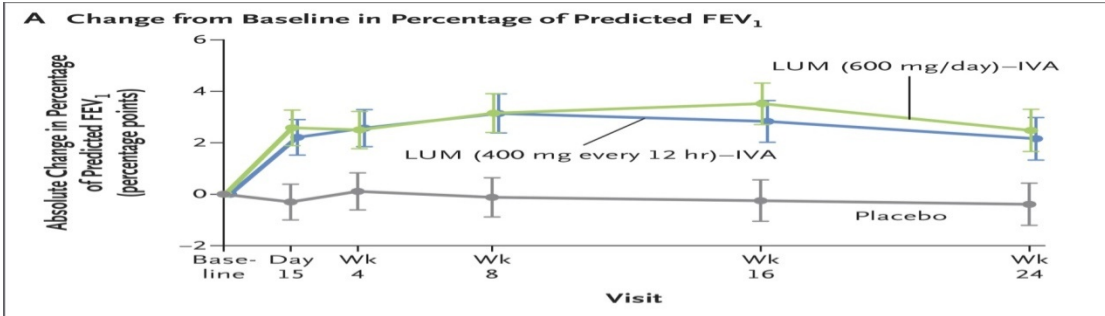


Table 3. Adverse Events Associated with the Study Regimens.*

Event	Placebo (N = 370)	LUM (600 mg/day)-IVA (N = 369)	LUM (400 mg every 12 hr)-IVA (N = 369)
Any adverse event reported	355 (95.9)	356 (96.5)	351 (95.1)
Discontinuation of the study regimen because of an adverse event	6 (1.6)	14 (3.8)	17 (4.6)
At least one serious adverse event	106 (28.6)	84 (22.8)	64 (17.3)
Most common adverse events†			
Infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis	182 (49.2)	145 (39.3)	132 (35.8)
Cough	148 (40.0)	121 (32.8)	104 (28.2)
Headache	58 (15.7)	58 (15.7)	58 (15.7)
Increase in sputum production	70 (18.9)	55 (14.9)	54 (14.6)
Dyspnea	29 (7.8)	55 (14.9)	48 (13.0)
Hemoptysis	50 (13.5)	52 (14.1)	50 (13.6)
Diarrhea	31 (8.4)	36 (9.8)	45 (12.2)
Nausea	28 (7.6)	29 (7.9)	46 (12.5)
Abnormal respiration (chest tightness)	22 (5.9)	40 (10.8)	32 (8.7)
Nasopharyngitis	40 (10.8)	23 (6.2)	48 (13.0)
Oropharyngeal pain	30 (8.1)	44 (11.9)	24 (6.5)
Upper respiratory tract infection	20 (5.4)	24 (6.5)	37 (10.0)
Nasal congestion	44 (11.9)	33 (8.9)	24 (6.5)
Serious adverse events occurring in at least 3 patients in any treatment group			
Infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis	89 (24.1)	55 (14.9)	41 (11.1)
Hemoptysis	3 (0.8)	4 (1.1)	5 (1.4)
Distal intestinal obstruction syndrome	5 (1.4)	2 (0.5)	2 (0.5)

* The reported adverse events are those that either developed or increased in severity at or after the time patients received the initial dose of study drug (placebo or active agent), up to 28 days after receipt of the last dose.

† The most common adverse events were defined as those that occurred in at least 10% of patients in any treatment group.

Παρόλο όμως που ο συνδυασμός Kalydeco με Lumacaftor μπορούσε να χορηγηθεί σε ασθενείς ηλικίας 2 ετών και πάνω (μετά από αποτελέσματα κλινικών δοκιμών φάσης 2-3 όπου εξετάστηκε η φαρμακοκινητική, η φαρμακοδυναμική, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού των φαρμάκων) εντούτοις δεν ενδείκνυται για ασθενείς που δεν είναι ομόζυγοι στην μετάλλαξη του γονιδίου F508del. Ακόμα, παρόλο που το Kalydeco και η συνδυαστική θεραπεία Lumacaftor – Ivacaftor έχουν συσχετιστεί και με ένα ρυθμό προοδευτικής μείωσης της λειτουργίας των πνευμόνων που είναι χαμηλότερο από το ποσοστό που παρατηρείται σε ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία, γεγονός που δείχνει ότι είναι αποτελεσματικοί ρυθμιστές CFTR και μπορούν να τροποποιήσουν την πορεία της νόσου, ωστόσο, δεν

μπορούν όλοι οι ασθενείς που είναι ομόζυγοι για τη μετάλλαξη Phe508del να λάβουν Lumacaftor-Ivacaftor λόγω του προφίλ αναπνευστικής παρενέργειας. Επιπρόσθετα, η ισχυρή επαγωγή του κυτοχρώματος P-450-3A από το Lumacaftor προκαλεί απαγορευτικές αλληλεπιδράσεις σε ορισμένους ασθενείς και περιορίζει τη χρήση του Lumacaftor – Ivacaftor σε ασθενείς με μεταλλάξεις που ανταποκρίνονται στο Ivacaftor. Επομένως, χρειάζονταν νέες θεραπείες τόσο για αυτούς τους ασθενείς που είναι ομόζυγοι για τη μετάλλαξη Phe508del όσο και για αυτούς που η μετάλλαξη βρίσκεται σε διαφορετικό γονίδιο.

Η συνέχιση των ερευνών και των κλινικών δοκιμών για την αντιμετώπιση της κυστικής ίνωσης οδήγησε τον FDA στην έγκριση τον Φεβρουάριο του 2018 του συνδυασμού Kalydeco(Ivacaftor) με το Tezacaftor. Ο συνδυασμός αυτός με το εμπορικό όνομα “Symdeko” εγκρίθηκε μετά από τα αποτελέσματα δύο μελετών Φάσης 3 με την ονομασία EVOLVE 1 και EXPAND 2 στις οποίες συμμετείχαν περίπου 750 άτομα με ηλικία 12 ετών και άνω με δύο αντίγραφα της μετάλλαξης F508del ή με μία μετάλλαξη F508del και μία μετάλλαξη που οδηγεί σε υπολειμματική λειτουργία CFTR. Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Symdeko παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές και κλινικά σημαντικές βελτιώσεις στη λειτουργία των πνευμόνων και σε άλλα μέτρα νόσου, με ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας.

Στην πρώτη κλινική δοκιμή (EVOLVE 1) από τους 510 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε τυχαιοποίηση, 509 έλαβαν Tezacaftor-Ivacaftor ή εικονικό φάρμακο και 475 ολοκλήρωσαν τις 24 εβδομάδες της μελέτης. Όλοι οι ασθενείς ήταν ομόζυγοι στο γονίδιο Phe508del και άνω των 12 ετών. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε ανάλογα με την ηλικία (<18 ετών έναντι ≥18 ετών), το φύλο και το ποσοστό του προβλεπόμενου αναγκαστικού όγκου εκπνοής σε 1 δευτερόλεπτο (FEV1) (<70% έναντι ≥70%) κατά τον έλεγχο. Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε αναλογία 1: 1 για να λάβουν είτε 100 mg Tezacaftor μία φορά την ημέρα και 150 mg Ivacaftor δύο φορές την ημέρα ή αντίστοιχο εικονικό φάρμακο για 24 εβδομάδες. Το κύριο τελικό σημείο ήταν η απόλυτη αλλαγή στο ποσοστό του προβλεπόμενου FEV1 από τη αρχική έως την 24^η εβδομάδα 2, συμπεριλαμβανομένων των εκτιμήσεων την 15^η ημέρα και τις εβδομάδες 4, 8, 12, 16 και 24. Τα βασικά δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν η σχετική αλλαγή στο ποσοστό του προβλεπόμενου FEV1 από την έναρξη έως την 24^η εβδομάδα, ο αριθμός των πνευμονικών παροξύνσεων έως την 24^η εβδομάδα, η απόλυτη αλλαγή από τη γραμμή βάσης στον

δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ το βάρος σε χιλιόγραμμα διαιρούμενο με το τετράγωνο του ύψους σε μέτρα) την 24^η εβδομάδα 24 και η απόλυτη αλλαγή στη βαθμολογία του αναπνευστικού τομέα στο Ερωτηματολόγιο Cystic Fibrosis – Revised (CFQ-R). Οι βαθμολογίες είναι σε κλίμακα από 0 έως 100, με υψηλότερες βαθμολογίες που δείχνουν υψηλότερη ποιότητα ζωής που αναφέρθηκε από τον ασθενή σε σχέση με το αναπνευστικό κατάσταση) καθ'όλη την διάρκεια της μελέτης. Η αξιολόγηση ασφάλειας βασίστηκε σε ανεπιθύμητες ενέργειες, κλινικές εργαστηριακές τιμές, ηλεκτροκαρδιογραφήματα, ζωτικά σημεία, παλμική οξυμετρία και σπειρομετρία. Ο χρόνος για την πρώτη πνευμονική έξαρση, η απόλυτη αλλαγή στη συγκέντρωση χλωριούχου ιδρώτα (δείκτης *in vivo* της λειτουργίας CFTR) από την έναρξη έως την 24^η εβδομάδα και την απόλυτη αλλαγή από την έναρξη στην βαθμολογία του ΔΜΣ για έως το πέρας της μελέτης. Οι αξιολογήσεις πραγματοποιούνταν σε όλες τις δοκιμαστικές επισκέψεις (εκτός από τις αξιολογήσεις της συγκέντρωσης χλωριούχου ιδρώτα και της βαθμολογίας CFQ-R), συμπεριλαμβανομένης μιας επίσκεψης παρακολούθησης ασφάλειας που πραγματοποιήθηκε 4 εβδομάδες (εντός ενός παραθύρου ± 7 ημερών) μετά την παραλαβή της τελευταία δόση Tezacaftor – Ivacaftor ή εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς που επέλεξαν να μην εγγραφούν στη μελέτη επέκτασης.

Στην στατιστική ανάλυση των δεδομένων περιελήφθησαν όλοι οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε τυχαιοποίηση, οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον μία δόση Tezacaftor-Ivacaftor ή placebo και που ήταν ομόζυγοι για τη μετάλλαξη Phe508del. Η κύρια ανάλυση - η αξιολόγηση της διαφοράς στην απόλυτη αλλαγή από τη γραμμή βάσης στο ποσοστό της προβλεπόμενης FEV1 έως την 24η εβδομάδα μεταξύ της ομάδας Tezacaftor - Ivacaftor και της ομάδας εικονικού φαρμάκου - βασίστηκε σε ένα μοντέλο με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. Το ποσοστό του προβλεπόμενου FEV1 υπολογίστηκε με τη χρήση των προτύπων των Wang et al. 30 (για γυναίκες ασθενείς ηλικίας 12 έως 15 ετών και για άνδρες ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών) ή Hankinson et al. 31 (για γυναίκες ασθενείς ≥ 16 ετών και άνδρες ασθενείς ≥ 18 ετών). Το πρότυπο που χρησιμοποιήθηκε για μεμονωμένους ασθενείς άλλαξε από αυτό των Wang et al. σε αυτό των Hankinson et al. εάν είχαν γενέθλια κατά τη διάρκεια της δοκιμής που τους μετέφερε από την ομάδα νεότερων στην ηλικιωμένη ομάδα.

Τα βασικά δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας, τα οποία μετρήθηκαν σε προγραμματισμένα χρονικά σημεία έως την εβδομάδα 24, αναλύθηκαν μέσω ενός μοντέλου μικτών επιδράσεων για επαναλαμβανόμενες

μετρήσεις και (για τον αριθμό των πνευμονικών παροξύνσεων). Χρησιμοποιήθηκε μια ιεραρχική διαδικασία δοκιμής σταθερής ακολουθίας για τον έλεγχο του συνολικού σφάλματος τύπου I σε επίπεδο 0,05 για τις δοκιμές πολλαπλών υποθέσεων, συμπεριλαμβανομένων των πρωτογενών και βασικών τελικών σημείων δευτερεύουσας αποτελεσματικότητας. Ο χρόνος μέχρι την πρώτη πνευμονική έξαρση συγκρίθηκε μεταξύ των δοκιμαστικών ομάδων ως δευτερεύον τελικό σημείο με τη χρήση ενός μοντέλου παλινδρόμησης Cox που περιελάμβανε δοκιμαστική ομάδα, φύλο, ηλικία κατά τον έλεγχο (<18 ετών έναντι ≥ 18 ετών) και τη βασική γραμμή ποσοστό του προβλεπόμενου FEV1 ως συνδιακύμανση. Οι αναλύσεις ασφάλειας περιελάμβαναν όλους τους ασθενείς που είχαν λάβει τουλάχιστον μία δόση Tezacaftor – Ivacaftor ή εικονικού φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με μη επιλέξιμους γονότυπους. Αυτές οι αναλύσεις βασίστηκαν σε δεδομένα από την περίοδο από την πρώτη δόση της δοκιμαστικής αγωγής έως την πρώτη από τις ακόλουθες: επίσκεψη παρακολούθησης της ασφάλειας, 28 ημέρες μετά την τελευταία δόση της δοκιμαστικής αγωγής για ασθενείς που δεν είχαν επίσκεψη παρακολούθησης ασφάλειας, ή την ημέρα αμέσως πριν από την πρώτη δόση που ελήφθη στη μελέτη επέκτασης VX14-661-110 για ασθενείς που εγγράφηκαν σε αυτήν τη μελέτη.

Ο μέσος FEV1 κατά την έναρξη ήταν 60,0% της προβλεπόμενης τιμής. Οι επιπτώσεις στις απόλυτες και σχετικές αλλαγές στο ποσοστό του προβλεπόμενου FEV1 υπέρ του Tezacaftor-Ivacaftor έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν 4,0 εκατοστιαίες μονάδες και 6,8%, αντίστοιχα ($P < 0,001$ και για τις δύο συγκρίσεις). Το ποσοστό πνευμονικής παρόξυνσης ήταν 35% χαμηλότερο στην ομάδα Tezacaftor-Ivacaftor από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($P = 0,005$). Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιας σοβαρότητας (στο 41,8% των ασθενών συνολικά) ή μέτριας σοβαρότητας (στο 40,9% συνολικά) και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν λιγότερο συχνές με το Tezacaftor-Ivacaftor (12,4%) από ό, τι με το εικονικό φάρμακο (18,2%). Συνολικά, το 2,9% των ασθενών διέκοψε την καθορισμένη αγωγή λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Λιγότεροι ασθενείς στην ομάδα Tezacaftor-Ivacaftor από ό, τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν ανεπιθύμητες ενέργειες στο αναπνευστικό, κανένα από τα οποία δεν οδήγησε σε διακοπή.

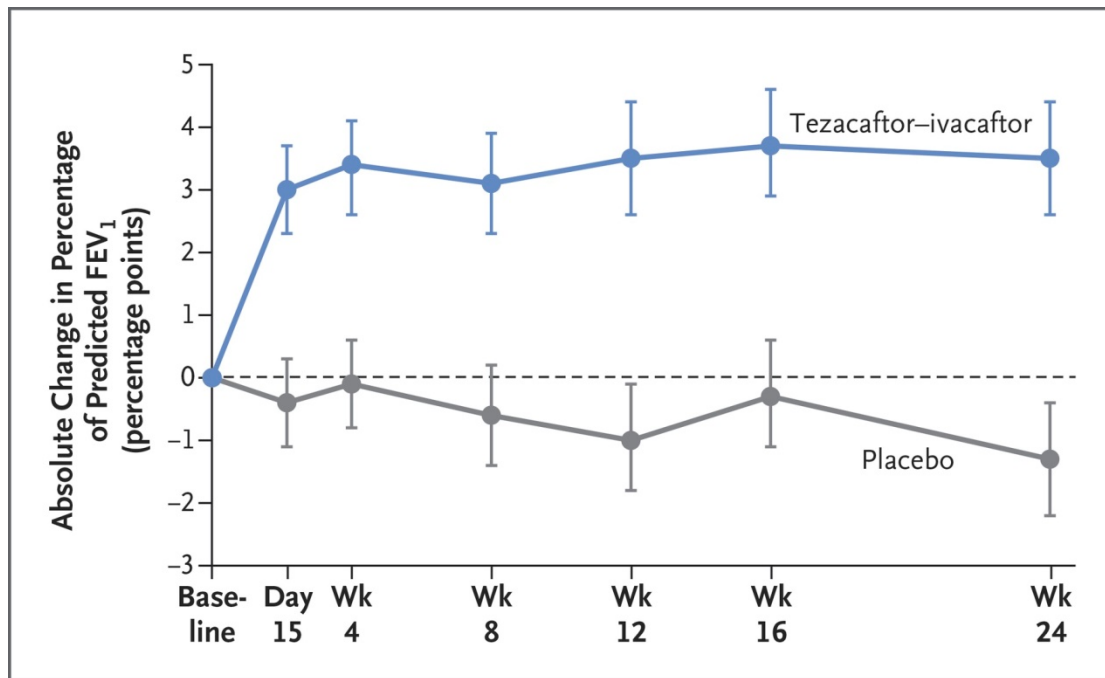
Table 2. Primary and Secondary Efficacy End Points.^a

End Point	Placebo Group (N = 256)	Tezacaftor-Ivacaftor Group (N = 248)	Difference (95% CI)	P Value
Primary end point				
Absolute change from baseline in percentage of predicted FEV ₁ through wk 24 (95% CI) — percentage points	-0.6 (-1.3 to 0.0)	3.4 (2.7 to 4.0)	4.0 (3.1 to 4.8)	<0.001
Key secondary end points				
Relative change from baseline in percentage of predicted FEV ₁ through wk 24 (95% CI) — %	-0.5 (-1.7 to 0.6)	6.3 (5.1 to 7.4)	6.8 (5.3 to 8.3)	<0.001
Pulmonary exacerbation through wk 24 — no. of events (annualized estimated event rate)	122 (0.99)	78 (0.64)	0.65 (0.48 to 0.88) [†]	0.005
Absolute change from baseline in BMI at wk 24 (95% CI)	0.12 (0.03 to 0.22)	0.18 (0.08 to 0.28)	0.06 (-0.08 to 0.19)	0.41
Absolute change from baseline in CFQ-R respiratory domain score through wk 24 (95% CI)	-0.1 (-1.6 to 1.4)	5.0 (3.5 to 6.5)	5.1 (3.2 to 7.0)	—
Other secondary end points				
Absolute change from baseline in BMI-for-age z score from baseline at wk 24 (95% CI) [‡]	-0.02 (-0.10 to 0.06)	-0.06 (-0.14 to 0.02)	-0.04 (-0.15 to 0.07)	—
Absolute change from baseline in sweat chloride concentration through wk 24 (95% CI) — mmol/liter	0.2 (-0.8 to 1.2)	-9.9 (-10.9 to -8.9)	-10.1 (-11.4 to -8.8)	—

* Data are least-squares means with 95% confidence intervals, except for the number of patients with pulmonary exacerbations through week 24, for which the number of events and the annualized estimated event rate are shown. The difference is the least-squares mean difference between the tezacaftor-ivacaftor group and the placebo group on the basis of the mixed-effects model for repeated measures, except for the number of pulmonary exacerbations, for which the rate ratio is shown. P values are for the between-group comparisons in all cases. P values are provided for the comparisons listed until the testing hierarchy for statistical significance broke. BMI denotes body-mass index.

[†] The between-group difference is expressed as a rate ratio. The analysis was based on a negative binomial regression model (48 weeks per year was used to calculate the event rate).

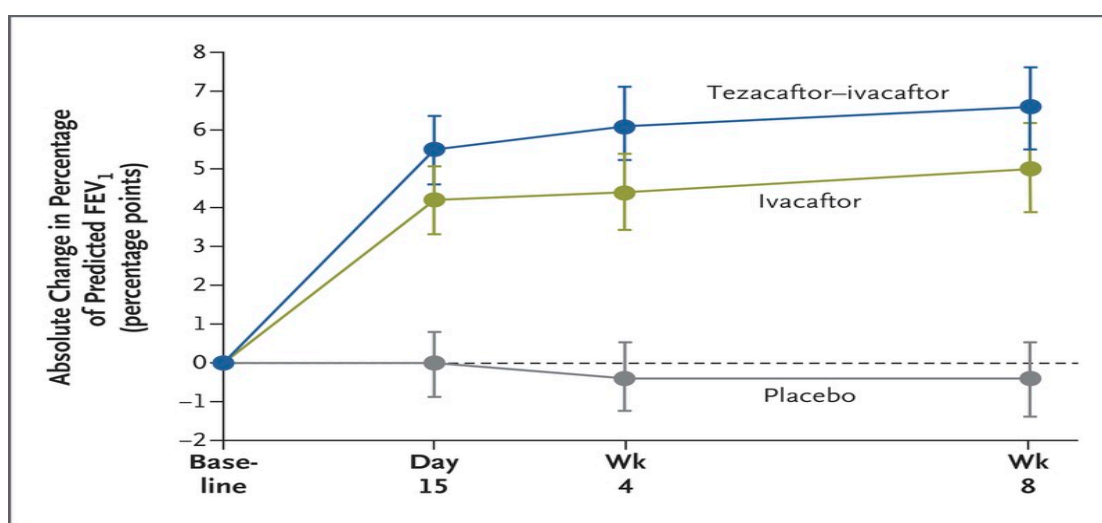
[‡] Data included only patients who were younger than 20 years of age at baseline (76 patients in the placebo group and 80 in the tezacaftor-ivacaftor group).



Η δεύτερη κλινική δοκιμή (EXRAND 2) ήταν μια φάσης 3, πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με placebo crossover μελέτη με ασθενείς που ήταν ετερόζυγοι για τη μετάλλαξη F508del και είχαν άλλη μετάλλαξη που σχετίζεται με υπολειμματική λειτουργία CFTR. Η μελέτη περιελάμβανε 248 ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω που είχαν κυστική ίνωση και ήταν ετερόζυγα για τη μετάλλαξη Phe508del CFTR και ένα δεύτερο αλληλόμορφο με μετάλλαξη CFTR με υπολειμματική λειτουργία και οι οποίοι ανατέθηκαν τυχαία σε μία από τις έξι αλληλουχίες, καθεμία από τις οποίες περιλάμβανε δύο περιόδους παρέμβασης 8 εβδομάδων που διαχωρίστηκαν με μια περίοδο έκπλυσης 8 εβδομάδων. Έλαβαν Tezacaftor – Ivacaftor, μονοθεραπεία Ivacaftor ή εικονικό φάρμακο. Το κύριο τελικό σημείο ήταν η απόλυτη αλλαγή στο ποσοστό του προβλεπόμενου αναγκαστικού όγκου εκπνοής σε 1 δευτερόλεπτο (FEV₁) από τη βασική τιμή στον μέσο όρο των μετρήσεων της εβδομάδας 4 και της εβδομάδας 8 σε κάθε περίοδο παρέμβασης.

Κάθε ασθενής έλαβε δύο από τα ακόλουθα τρία σχήματα: θεραπεία συνδυασμού Tezacaftor-Ivacaftor (100 mg Tezacaftor μία φορά την ημέρα και 150 mg Ivacaftor κάθε 12 ώρες), μονοθεραπεία Ivacaftor (150 mg Ivacaftor κάθε 12 ώρες) ή εικονικό φάρμακο. Αυτή η δοκιμή περιλάμβανε περίοδο ελέγχου έως 6 εβδομάδων, δύο περιόδους παρέμβασης 8 εβδομάδων που διαχωρίστηκαν με περίοδο έκπλυσης 8 εβδομάδων και επίσκεψη παρακολούθησης ασφάλειας. Οι ασθενείς εγγράφηκαν και

στρωματοποιήθηκαν σύμφωνα με την ηλικία κατά τον έλεγχο (<18 ετών έναντι ≥18 ετών), το ποσοστό του προβλεπόμενου αναγκαστικού εκπνεόμενου όγκου σε 1 δευτερόλεπτο (FEV₁) κατά την επίσκεψη διαλογής (<70% έναντι ≥70%) και τον τύπο μετάλλαξης υπολειπόμενης λειτουργίας. Ο αριθμός των αναλυθέντων περιόδων παρέμβασης ήταν 162 για το Tezacaftor – Ivacaftor, 157 για το ivacaftor μόνο και το 162 για το εικονικό φάρμακο. Η μέση διαφορά έναντι του εικονικού φαρμάκου σε σχέση με την απόλυτη αλλαγή στο ποσοστό της προβλεπόμενης FEV₁ ήταν 6,8 εκατοστιαίες μονάδες για το Tezacaftor-Ivacaftor και 4,7 εκατοστιαίες μονάδες για το Ivacaftor μόνο (P <0,001 και για τις δύο συγκρίσεις). Οι βαθμολογίες στο ερωτηματολόγιο της κυστικής ίωσης - Το αναθεωρημένο, ευνόησε επίσης σημαντικά τις ομάδες ενεργού θεραπείας. Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων γεγονότων ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων παρέμβασης. Τα περισσότερα συμβάντα ήταν ήπια ή μέτρια σε σοβαρότητα, χωρίς διακοπή της δοκιμαστικής αγωγής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών για το Tezacaftor-Ivacaftor και λίγα μόνο για το Ivacaftor (1% των ασθενών) και το εικονικό φάρμακο (<1%). Επιπρόσθετα η θεραπεία συνδυασμού Tezacaftor-Ivacaftor δεν συσχετίστηκε με ανεπιθύμητες ενέργειες του αναπνευστικού συστήματος ή οξείες, παροδικές μειώσεις του FEV₁, όπως έχει αναφερθεί προηγουμένως σχετικά με τη θεραπεία διαμορφωτή CFTR με Lumacaftor. χαμηλή βασική λειτουργία των πνευμόνων ή συστατικό της αντιδραστικής νόσου των αεραγωγών. Συμπερασματικά, αυτό αντιπροσωπεύει ένα πιθανό πλεονέκτημα της θεραπείας συνδυασμού Tezacaftor – Ivacaftor σε ασθενείς με χαμηλή βασική πνευμονική λειτουργία ή συστατικό αντιδραστικής νόσου των αεραγωγών.



Table

Efficacy of tezacaftor/ivacaftor in cystic fibrosis^{1,2}

Drug regimen	Improvement in ppFEV1*
EVOLVE trial (504 patients with homozygous F508del mutation)	
Tezacaftor/ivacaftor vs placebo	4% at 24 weeks
EXPAND trial (244 patients with heterozygous F508del mutation)	
Tezacaftor/ivacaftor vs placebo	6.8% (average of measurements at weeks 4 and 8)
Tezacaftor/ivacaftor vs ivacaftor	2.1% (average of measurements at weeks 4 and 8)
Ivacaftor vs placebo	4.7% (average of measurements at weeks 4 and 8)

* absolute change from baseline in percentage of predicted forced expiratory volume in one second (ppFEV1) from baseline

Παρά τη μεγάλη διαθεσιμότητα θεραπευτικών θεραπειών CFTR για πολλούς ασθενείς με κυστική ίνωση, δεν υπήρχαν εγκεκριμένοι ρυθμιστές CFTR για τη θεραπεία του εκτιμώμενου 30% των ασθενών με CF ετεροζυγώτες για F508del-CFTR και μετάλλαξη ελάχιστης λειτουργίας (MF), που ορίζεται ως μετάλλαξη που δεν παράγει πρωτεΐνη (π.χ. η μετάλλαξη CFTR G542X) ή παράγει πρωτεΐνη που δεν ανταποκρίνεται στα Tezacaftor, Ivacaftor και τον συνδυασμό αυτών(π.χ. η μετάλλαξη CFTR N1303K, η οποία οδηγεί σε σοβαρό ελάττωμα επεξεργασίας). Επιπλέον, παρόλο που οι συνδυασμοί Tezacaftor/ Ivacaftor και Lumacaftor/Ivacaftor είναι αποτελεσματικοί σε άτομα με τον γονότυπο F508del / F508del, το μέγεθος του κλινικού οφέλους δεν είναι τόσο έντονο όσο αυτό που παρουσίασαν οι ασθενείς που έλαβαν Ivacaftor. Η περαιτέρω έρευνα λοιπόν αποσκοπούσε στην δημιουργία ενός τριπλού συνδυασμού φαρμάκων που θα έφερνε καλύτερα αποτελέσματα για τους ομοζυγώτες F508del ασθενείς όσο και για τους ετεροζυγώτες με F508del/MF.

Οι προσπάθειες της επισταμένης έρευνας απέδωσαν καρπούς και έτσι τον Οκτώβριο του 2019 ο FDA έδωσε την έγκριση για τον τριπλό συνδυασμό Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. Για τον εν λόγω συνδυασμό φαρμάκων διενεργήθηκαν δύο μεγάλες κλινικές μελέτες. Στην πρώτη, μια φάσης 3, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή για επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του Elexacaftor – Tezacaftor – Ivacaftor σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω με κυστική ίνωση με γονότυπους ελάχιστης λειτουργίας Phe508del. Οι ασθενείς ήταν επιλέξιμοι για

συμμετοχή εάν είχαν ένα ποσοστό προβλεπόμενου αναγκαστικού εκπνεόμενου όγκου σε 1 δευτερόλεπτο (FEV1) 40 έως 90% κατά τον έλεγχο και είχαν σταθερή νόσο κατά τη διάρκεια της περιόδου διαλογής 28 ημερών πριν από την πρώτη δόση ενεργού θεραπείας ή εικονικού φαρμάκου. Οι ασθενείς ανατέθηκαν τυχαία να λάβουν Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor ή εικονικό φάρμακο για 24 εβδομάδες. Οι ασθενείς εκχωρήθηκαν τυχαία σε αναλογία 1: 1 για να λάβουν Elexacaftor (200 mg μία φορά την ημέρα) σε τριπλό συνδυασμό με Tezacaftor (100 mg μία φορά την ημέρα) και Ivacaftor (150 mg κάθε 12 ώρες) ή αντίστοιχα εικονικά φάρμακα. Η στρωματοποίηση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το ποσοστό του προβλεπόμενου FEV1 κατά τον έλεγχο (<70% έναντι ≥70%), την ηλικία κατά τον έλεγχο (<18 ετών έναντι ≥18 ετών) και το φύλο. Οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν την περίοδο παρέμβασης μπορούσαν να εγγραφούν σε μια συνεχιζόμενη ανοιχτή μελέτη επέκτασης 96 εβδομάδων στην οποία όλοι οι ασθενείς λαμβάνουν ενεργή θεραπεία.

Το κύριο τελικό σημείο ήταν η απόλυτη αλλαγή από το βασικό σε ποσοστό του προβλεπόμενου FEV1 την 4η εβδομάδα. Τα βασικά δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν η απόλυτη αλλαγή από το βασικό σε ποσοστό του προβλεπόμενου FEV1 έως την 24η εβδομάδα, ο αριθμός των πνευμονικών παροξύνσεων έως την 24η εβδομάδα, η απόλυτη αλλαγή από τη γραμμή βάσης στον ιδρώτα συγκέντρωση χλωρίου έως την 24η εβδομάδα, απόλυτη αλλαγή από τη βασική γραμμή στο ερωτηματολόγιο κυστικής ίνωσης - Αναθεωρημένο (CFQ-R) βαθμολογία αναπνευστικού πεδίου(ελάχιστη κλινικά σημαντική διαφορά - 4 βαθμοί) έως την 24η εβδομάδα, απόλυτη αλλαγή από τη γραμμή αναφοράς στο δείκτη μάζας σώματος την εβδομάδα 24, απόλυτη αλλαγή από τη γραμμή αναφοράς στη συγκέντρωση χλωριούχου ιδρώτα την 4^η εβδομάδα. Η δοκιμή διεξήχθη σε 115 τοποθεσίες σε 13 χώρες από τον Ιούνιο του 2018 έως τον Απρίλιο του 2019. Συνολικά, 405 ασθενείς υποβλήθηκαν σε τυχαιοποίηση και 403 έλαβαν τουλάχιστον μία δόση του δοκιμαστικού σχήματος (200 στην ομάδα Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor και 203 στο εικονικό φάρμακο ομάδα). Η μέση συμμόρφωση στο στους κανόνες της κλινικής δοκιμής ήταν περισσότερο από 98% και στις δύο ομάδες αυτής.

Η θεραπεία με Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor είχε ως αποτέλεσμα σημαντική βελτίωση στο αρχικό τελικό σημείο της απόλυτης μεταβολής του ποσοστού της προβλεπόμενης FEV1 την 4η εβδομάδα, που αξιολογήθηκε κατά την ενδιάμεση ανάλυση, με μέση διαφορά θεραπείας 13,8 μονάδες σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (P <0,001). Η διαρκής βελτίωση του ποσοστού του προβλεπόμενου FEV1

παρατηρήθηκε έως την 24η εβδομάδα (τελική ανάλυση), με μέση διαφορά θεραπείας 14,3 μονάδες σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ($P < 0,001$). Στην ανάλυση υποομάδας για απόλυτη μεταβολή στο ποσοστό του προβλεπόμενου FEV1 την 4η εβδομάδα έδειξε ότι η μέση διαφορά θεραπείας ήταν συνεπής σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες. Αυτή η διαφορά ήταν εμφανής και στην υποομάδα των ασθενών στους οποίους η μετάλλαξη ελάχιστης λειτουργίας προκάλεσε απουσία παραγωγής πρωτεΐνης CFTR (78,0% του πληθυσμού της δοκιμής) και σε αυτούς με μεταλλάξεις απώλειας. Οι ασθενείς με ποσοστό προβλεπόμενης FEV1 μικρότερο από 40% κατά την έναρξη (8,4% του πληθυσμού της δοκιμής) είχαν παρόμοια μεταβολή μεγέθους στο ποσοστό της προβλεπόμενης FEV1 την 4η εβδομάδα με τον συνολικό πληθυσμό.

Η θεραπεία με Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor είχε ως αποτέλεσμα 63% χαμηλότερο ετήσιο ρυθμό πνευμονικών παροξύνσεων από το εικονικό φάρμακο (αναλογία ρυθμού, 0,37, διάστημα εμπιστοσύνης 95%, 0,25 έως 0,55, $P < 0,001$). Παρόμοιο όφελος παρατηρήθηκε σε σχέση με τον ρυθμό παροξύνσεων που οδήγησαν σε νοσηλεία ή που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ενδοφλέβια αντιβιοτικά. Το ποσοστό των ασθενών στην ομάδα του τριπλού φαρμάκου που παρέμεινε απαλλαγμένο από πνευμονικές παροξύνσεις ήταν υψηλότερο από ό, τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ακόμα οι συγκεντρώσεις χλωριούχου ιδρώτα βελτιώθηκαν σημαντικά κατά την εβδομάδα 24, με μέση διαφορά θεραπείας $-41,8$ mmol ανά λίτρο σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ($P < 0,001$). Η μέση συγκέντρωση χλωριούχου ιδρώτα στην ομάδα Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor την 24η εβδομάδα ήταν $57,9$ mmol ανά λίτρο, σε σύγκριση με $102,4$ mmol ανά λίτρο στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ο ΔΜΣ βελτιώθηκε επίσης σημαντικά την 24η εβδομάδα, με μέση διαφορά θεραπείας $1,04$ σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ($P < 0,001$)

Το ποσοστό των ασθενών με τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν 93,1% στην ομάδα του τριπλού συνδυασμού φαρμάκων και 96,0% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. εξαιρουμένων των ανεπιθύμητων ενεργειών πνευμονικής παρόξυνσης όπου το ποσοστό ήταν 92,6% στην ομάδα του δραστικού φαρμάκου και 93,0% στην ομάδα placebo. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν σε τουλάχιστον 10% των ασθενών και στις δύο ομάδες δοκιμής ήταν συνεπείς με κοινές εκδηλώσεις και επιπλοκές της κυστικής ίνωσης. Η πλειονότητα των ασθενών στην ομάδα του Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor είχε ανεπιθύμητες ενέργειες που ήταν ήπιες (33,2%) ή μέτριες (50,5%) σε σοβαρότητα. Η μεγάλη πλειονότητα των

ανεπιθύμητων ενεργειών επιλύθηκε κατά τη διάρκεια της δοκιμής. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν σε 28 ασθενείς (13,9%) στην ομάδα Elexacaftor-Tezacaftor – Ivacaftor και 42 ασθενείς (20,9%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου). Δεν υπήρξε περιστατικό θανάτου σε καμία ομάδα δοκιμών.

Συμπερασματικά, αυτή η δοκιμή φάσης 3 διάρκειας 24 εβδομάδων με τη συμμετοχή 403 ασθενών με κυστική ίνωση επιβεβαίωσε την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με διαμορφωτή CFTR τριπλού συνδυασμού σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω που ήταν ετερόζυγοι για τη μετάλλαξη Phe508del CFTR και μετάλλαξη ελάχιστης λειτουργίας. Δεν σημειώθηκαν ανησυχητικά σήματα ασφαλείας. Αυτά τα αποτελέσματα παρέχουν στοιχεία ότι το Elexacaftor – Tezacaftor – Ivacaftor μπορεί να διαμορφώσει ένα μόνο αλληλόμορφο Phe508del σε άτομα με κυστική ίνωση, αντιμετωπίζοντας έτσι την υποκείμενη αιτία της νόσου στη μεγάλη πλειονότητα των ασθενών.

Table 2. Primary and Key Secondary Efficacy End Points.*

End Point	Elexacaftor–Tezacaftor– Ivacaftor (N = 200)	Placebo (N = 203)	Difference (95% CI)†‡	P Value
Primary end point: absolute change in percentage of predicted FEV ₁ from baseline at wk 4 (95% CI)‡	13.6 (12.4 to 14.8)	-0.2 (-1.3 to 1.0)	13.8 (12.1 to 15.4)	<0.001
Key secondary end points				
Absolute change in percentage of predicted FEV ₁ from baseline through wk 24 (95% CI)	13.9 (12.8 to 15.0)	-0.4 (-1.5 to 0.7)	14.3 (12.7 to 15.8)	<0.001
Pulmonary exacerbations through wk 24 — no. of events (annualized estimated event rate)§	41 (0.37)	113 (0.98)	0.37 (0.25 to 0.55)	<0.001
Absolute change in sweat chloride concentration from baseline through wk 24 (95% CI) — mmol/liter	-42.2 (-44.0 to -40.4)	-0.4 (-2.2 to 1.4)	-41.8 (-44.4 to -39.3)	<0.001
Absolute change in CFQ-R respiratory domain score from baseline through wk 24 (95% CI)¶	17.5 (15.6 to 19.5)	-2.7 (-4.6 to -0.8)	20.2 (17.5 to 23.0)	<0.001
Absolute change in body-mass index from baseline at wk 24 (95% CI)	1.13 (0.99 to 1.26)	0.09 (-0.05 to 0.22)	1.04 (0.85 to 1.23)	<0.001
Absolute change in sweat chloride concentration from baseline at wk 4 (95% CI) — mmol/liter	-41.2 (-43.1 to -39.2)	0.1 (-1.9 to 2.0)	-41.2 (-44.0 to -38.5)	<0.001
Absolute change in CFQ-R respiratory domain score from baseline at wk 4 (95% CI)¶	18.1 (15.9 to 20.4)	-1.9 (-4.2 to 0.3)	20.1 (16.9 to 23.2)	<0.001

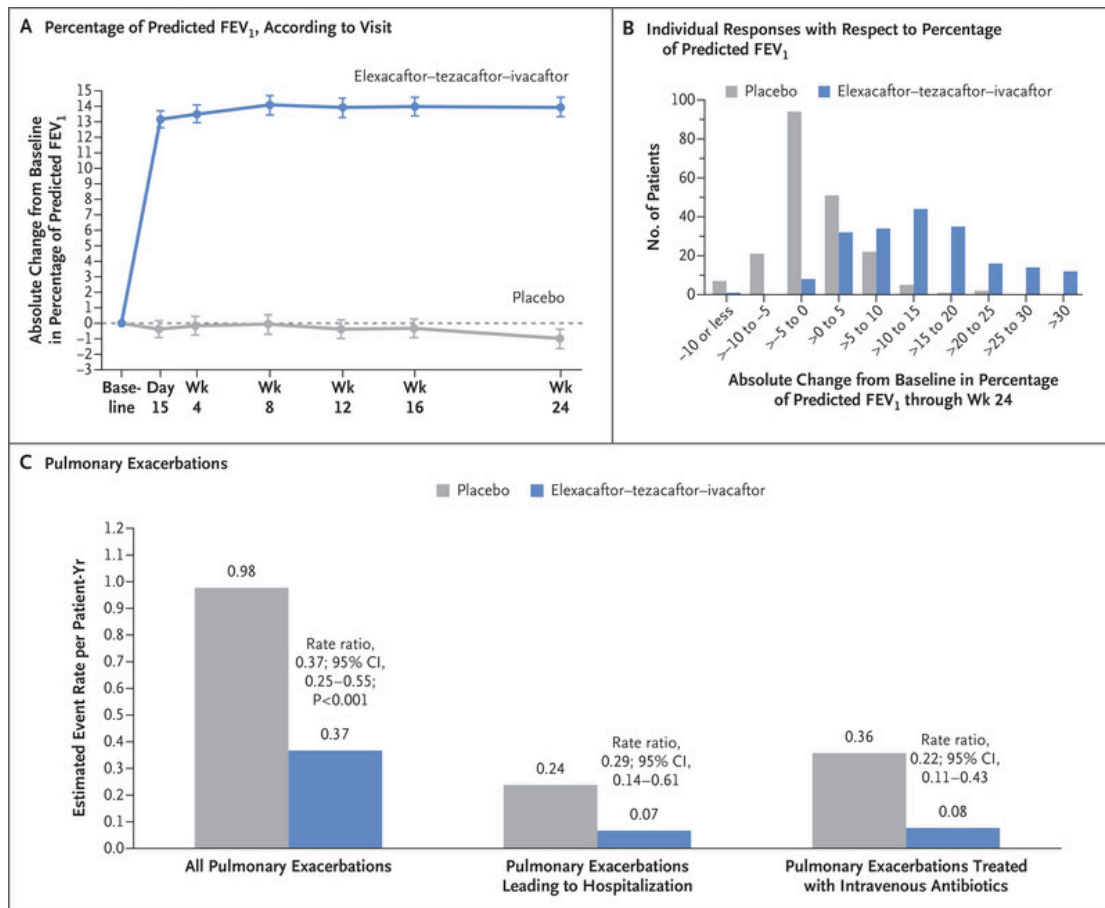
* Data are least-squares means with 95% confidence intervals (CIs), except for pulmonary exacerbations through week 24, for which the number of events and the annualized estimated event rate are shown.

† The difference is the least-squares mean difference between the elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor group and the placebo group based on a mixed-effects model for repeated measures, except for the number of pulmonary exacerbations, for which the rate ratio is shown.

‡ The primary end point was assessed at the prespecified interim analysis at week 4, which included all patients who underwent randomization and received at least one dose of elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor or placebo.

§ The analysis was based on a negative binomial-regression model (48 weeks per year was used to calculate the event rate).

¶ For the CFQ-R respiratory domain score (range, 0 to 100, with higher scores indicating a higher patient-reported quality of life with regard to respiratory symptoms), the minimum clinically important difference is 4 points.



Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας επιβεβαιώνουν την υπόθεση ότι ο τριπλός συνδυασμός Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor διαμορφώνει αποτελεσματικά τη λειτουργία του Phe508del CFTR από ένα μόνο αλληλόμορφο, παρέχοντας έντονα οφέλη σε έναν πληθυσμό ασθενών στους οποίους οι προηγούμενες θεραπείες διαμορφωτή CFTR δεν ήταν αποτελεσματικές. Σε αντίθεση με τους προηγούμενους διαμορφωτές CFTR, η θεραπεία τριπλού συνδυασμού διαμορφώνει έντονα το CFTR σε άτομα με γονότυπους Phe508del ελάχιστης λειτουργίας. Η επίδραση στο Phe508del CFTR ήταν εμφανής στο 78% των ασθενών με μεταλλάξεις ελάχιστης λειτουργίας που σχετίζονται με την απουσία παραγωγής πρωτεΐνης CFTR, οι οποίοι είχαν ανταπόκριση στο Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor που θα μπορούσε να συμβεί μόνο μέσω διαμόρφωσης του Phe508del CFTR. Αυτά τα δεδομένα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η παρουσία ενός μεμονωμένου αλληλόμορφου Phe508del αρκεί για να προσδώσει το όφελος της θεραπείας τριπλού συνδυασμού ανεξάρτητα από τη μετάλλαξη ελάχιστης λειτουργίας.

Η αποκατάσταση του Phe508del CFTR από το Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor επιβεβαιώθηκε περαιτέρω από μια ταυτόχρονη δοκιμή φάσης 3 στην οποία συμμετείχαν 113 ασθενείς με δύο αλληλόμορφα Phe508del, τα οποία έδειξαν σημαντικά βελτιωμένα αποτελέσματα, όπως αυξημένη λειτουργία των πνευμόνων και μειωμένα αναπνευστικά συμπτώματα που αναφέρθηκαν από τον ασθενή, σε σύγκριση με τα διπλό συνδυασμό Tezacaftor/Ivacaftor. Συγκεκριμένα μετά απ'4 εβδομάδες αγωγής με Tezacaftor/Ivacaftor οι μισοί ασθενείς που έλαβαν το τριπλό συνδυασμού φάρμακο είχαν βελτίωση στο ποσοστό της προβλεπόμενης FEV1 κατά 10,9 εκατοστιαίες μονάδες έναντι 0,4 μονάδων αυτών που συνέχισαν την θεραπεία με Tezacaftor/Ivacaftor. (P <0,001)

5 Συμπεράσματα

Η κυστική ίνωση ως πιο η συχνή, από τις σπάνιες, κληρονομική νόσος έχει εξαιρετικά χαμηλό προσδόκιμο ζωής. Είναι γενετική νόσος που μεταδίδεται κατά τον υπολειπόμενο αυτοσωμικό χαρακτήρα. Η αρχική φαρμακευτική αντιμετώπιση της νόσου εστίαζε στα συμπτώματα αυτής, με κύριο ρόλο τα αντιβιοτικά. Η ταυτοποίηση του υπευθύνου για τη νόσο γονιδίου, που έγινε το 1989, διευκρίνισε την παθογένεια της νόσου και έτσι κατέστη εφικτός ο προγεννητικός έλεγχος και έδωσε ώθηση στην έρευνα για τη γονιδιακή θεραπεία. Το γονίδιο CFTR που είναι υπεύθυνο για την νόσο ρυθμίζει την παραγωγή μιας πρωτεΐνης, που συμμετέχει στη μεταφορά ουσιών δια μέσου της κυτταρικής μεμβράνης. Το 2012 κυκλοφόρησε για πρώτη φορά στην ιστορία της κυστικής ίνωσης, ένα φάρμακο το οποίο στόχευε στα αίτια της νόσου και όχι στα συμπτώματα. Το φάρμακο αυτό ήταν το Kalydeco και η δραστική ουσία που περιείχε ήταν το Ivacaftor. Πιο συγκεκριμένα το φάρμακο στοχεύει την σχετικά κοινή μετάλλαξη G551D-CFTR, η οποία αντιπροσωπεύει περίπου το 4% των αλληλόμορφων CFTR και έχει ως αποτέλεσμα ελαττωματική πύλη καναλιών και μικρή ή καθόλου μεταφορά ανιόντων. Η ουσία Ivacaftor επιδρά στη λειτουργία του ίδιου του κυττάρου, διορθώνοντας την ελαττωματική πρωτεΐνη του ασθενή CFTR. Έτσι, για πρώτη φορά, ένα χάπι δεν αντιμετωπίζει αλλά προλαμβάνει τα συμπτώματα της νόσου και την καταστροφή των οργάνων και κυρίως του πνεύμονα, βελτιώνοντας την αναπνευστική λειτουργία και μειώνοντας τις λοιμώξεις, τον βήχα και την

απώλεια σωματικού βάρους. Μάλιστα τον Μάρτιο του 2015, ο FDA ενέκρινε το Kalydeco για ασθενείς με κυστική ίνωση μέχρι 2 ετών, με μία από τις 10 θεραπευτικές σε αυτό μεταλλάξεις ενώ μέχρι και σήμερα διεξάγεται κλινική μελέτη για την ασφάλεια του σε παιδιά μικρότερα των 24 μηνών.

Η μετάλλαξη στο εν λόγω γονίδιο έχει σαν αποτέλεσμα ανωμαλία στη δομή και λειτουργία της CFTR. Περισσότερες από 2000 μεταλλάξεις έχουν διαπιστωθεί σε ασθενείς με κυστική ίνωση, με συχνότερη τη F508del. Στους ασθενείς με τη μετάλλαξη αυτή απουσιάζει το αμινοξύ φαινυλαλανίνη, που φυσιολογικά κατέχει τη θέση 508 στην πρωτεΐνη CFTR. Τη συναντούμε στο 80% των ασθενών στη Β. Ευρώπη και στο 45-55% στους ασθενείς της Ν. Ευρώπης. Δυστυχώς η κυστική ίνωση ως γονιδιακή νόσος εξαιτίας των πάρα πολλών μεταλλάξεων έχει ως αποτέλεσμα το συγκεκριμένο φάρμακο να είναι αποτελεσματικό μόνο για ένα πολύ μικρό ποσοστό των ασθενών (4-5%). Έτσι το 2015 κυκλοφόρησε ένας νέος συνδυασμός 2 φαρμάκων, του Kalydeco και του Lumacaftor, δηλαδή στο αρχικό φάρμακο προστέθηκε μια δραστική ουσία με στόχο να μπορεί να βοηθήσει περισσότερους ασθενείς (ομοζυγώτες ασθενείς με μετάλλαξη F508del). Κάθε όμως μετάλλαξη συμπεριφέρεται διαφορετικά με αποτέλεσμα τα αποτελέσματα να μην είναι το ίδιο θεαματικά με αυτά του Kalydeco όπου η βελτίωση της FEV1% είναι 5%. Παρόλα αυτά όμως να έχει καθοριστική θετική επίδραση στο σύνολο της κλινικής εικόνας ασθενών, με τη μείωση λοιμώξεων, βήχα και ενδοφλέβιων νοσηλειών, βελτιώνοντας θεαματικά και με μοναδικό τρόπο την ποιότητα και το προσδόκιμο ζωής τους. Χαρακτηριστικό των αποτελεσμάτων της θεραπείας είναι ότι μπορεί να αυξηθεί το προσδόκιμο ζωής των ασθενών με Κ.Ι. κατά 17 έτη αν η θεραπεία ξεκινήσει έγκαιρα. Στην συνέχεια των κλινικών μελετών το 2018 εγκρίθηκε η κυκλοφορία ενός νέου συνδυασμού φαρμάκων (Tezacaftor/Ivacaftor) ο οποίος αφορά ακόμη περισσότερες μεταλλάξεις με εξίσου θεαματικά αποτελέσματα και με έγκριση για χρήση σε παιδιά από 6 ετών.

Η μεγάλη επανάσταση όμως έγινε με την έγκριση τον Οκτώβριο του 2019 ενός νέου τριπλού συνδυασμού φαρμάκου του Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor), που αποτελεί τον 3ο συνδυασμό του Kalydeco. Η μεγάλη σημασία του είναι αφενός η μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από τους προηγούμενους συνδυασμούς φαρμάκων με πιθανότερο να αντικαταστήσει σταδιακά τους προηγούμενους συνδυασμούς αυτών, αφετέρου ότι αφορά την πλειοψηφία των ασθενών με κυστική ίνωση (ετεροζυγώτες της μετάλλαξης F508del). Τα αποτελέσματα του τριπλού αυτού

φαρμάκου είναι εντυπωσιακά. Μέχρι στιγμής έχει εγκριθεί για ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω με κυστική ίνωση που έχουν τουλάχιστον μία μετάλλαξη F508del στο γονίδιο ρυθμιστικής αγωγιμότητας διαμεμβρανικής κυστικής ίνωσης (CFTR), το οποίο εκτιμάται ότι αντιπροσωπεύει το 90% του πληθυσμού της κυστικής ίνωσης ενώ παράλληλα αύξησε τη μέση τιμή FEV1 10% από την αρχική τιμή σε σύγκριση με το Tezacaftor/Ivacaftor. Το φάρμακο είναι πλέον διαθέσιμο και προσβάσιμο και στην χώρα μας από τον Αύγουστο του 2020 ενώ παράλληλα διεξάγονται κλινικές μελέτες για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του σε ασθενείς κάτω των 12 ετών.

6 Βιβλιογραφία

- Barabas J, Jerit J. Estimating the causal effects of media coverage on policy-specific knowledge. *Am J Polit Sci* 2009;53(1):73–89
- Barlas S. States try to control Medicaid pharmaceutical costs: numerous, diverse cost pressures force myriad reform efforts. *Pharmacol Ther* 2015; 40(4):260–2
- Chillon, M. et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *N. Engl. J. Med.* 332, 1475–1480 (1995).
- Cohn, J. A. et al. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 339, 653–658 (1998).
- Cohen D, Raftery J. Paying twice: questions over high cost of cystic fibrosis drug developed with charitable funding. *BMJ.* 2014 348 g1445 (<http://dx.doi.org/login.ezproxy.library.ualberta.ca/10.1136/bmj.g1445>)
- Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients ages 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187(11):1219–25.
- Fauber J. Cystic fibrosis: charity and industry partner for profit. *Medpage Today.* May 19 2013 Available at <http://www.medpagetoday.com/Pulmonology/CysticFibrosis/39217>
- Feldman MP, Graddy-Reed A. Accelerating commercialization: a new model of strategic foundation funding. *J Technol Transf* 2014;39(4):503–23.
- Godman B, Malmstrom RE, Diogene E, Gray A, Jayathissa S, Timoney A, et al. Are new models needed to optimize the utilization of new medicines to sustain healthcare systems? *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015;8(1):77–94.
- Gonska, T. et al. Role of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in patients with chronic sinopulmonary disease. *Chest* 142, 996–1004 (2012).
- Gutierrez L, Patris J, Hutchings A, Cowell C. Principles for consistent value assessment and sustainable funding of orphan drugs in Europe. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10(1):1–9. <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-015-0269-y>.
- Hind D, Wailoo AJ, Sutcliffe P. Demands for ‘off-licence’ access to trastuzumab (herceptin): content analysis of UK newspaper articles. *Health Expect* 2011;14(1):38–47. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1369-7625.2010.00617>
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.278129>.

<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201301-0153OC>

Kamenova K, Reshef A, Caulfield T. Angelina Jolie's faulty gene: newspaper coverage of a celebrity's preventive bilateral mastectomy in Canada, the United States, and the United Kingdom. *Genet Med* 2014; 16(7):522–8. <http://dx.doi.org/10.1038/gim.2013.199>

Kroll D. Obama's precision medicine initiative: paying for precision drugs is the challenge. *Forbes*. Jan. 20 2015 Available at <http://www.forbes.com/sites/davidkroll/2015/01/20/obamas-admirable-precision-medicine-initiative-paying-for-precision-drugs-is-the-real-challenge/>

MacKenzie R, Chapman S, Salkeld G, Holding S. Media influence on herceptin subsidization in Australia: application of the rule of rescue? *J R Soc Med* 2008;101(6):305–12. <http://dx.doi.org/10.1258/jrsm.2008.070289>.

MacKenzie R, Chapman S, Salkeld G, Holding S. Media influence on Herceptin subsidization in Australia: application of the rule of rescue? *J R Soc Med* 2008;101(6):305–12. <http://dx.doi.org/10.1258/jrsm.2008.070289>

Orenstein DM, Quinton PM, O'Sullivan BP, Milla CE, Pian M. Letter to Jeff Leiden, CEO, Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Jul. 9 2012 Available at <http://www.medpagetoday.com/upload/2013/5/17/CFletter.pdf>.

O'Sullivan BP, Orenstein DM, Milla CE. Pricing for orphan drugs: will the market bear what society cannot? *JAMA* 2013;310(13):1343–4.

Pollack A. Deal by Cystic Fibrosis Foundation raises cash and some concern. *The N.Y. Times*; Nov. 19 2014 [Available at http://www.nytimes.com/2014/11/19/business/for-cystic-fibrosis-foundation-venture-yields-windfall-inhope-and-cash.html?_r=0].

Rachul C, Caulfield T. The media and access issues: content analysis of Canadian newspaper coverage of health policy decision. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:102.

Research Canada. Media science forum: public opinion research results. Dec 2007 Available at http://files.voog.com/0000/0024/8635/files/RCMediaScienceForum_PORPoll_Dec2007_Report.pdf.

Riordan, J. R. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 245, 1066–1073 (1989).

Rommens, J. M. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 245, 1059–1065 (1989).

Saldaña J. The coding manual for qualitative researchers. 2nd ed. Los Angeles: Sage; 2013.

Sanmartin C, Berthelot J, Ng E, Murphy K, Blackwell DL, Gentleman JF, et al. Comparing health and health care use in Canada and the United States. *Health Aff* 2006;25(4):1133–42. <http://dx.doi.org/10.1377/hlthaff.25.4.1133>.

Senior M. Foundation receives \$3.3-billion windfall for Kalydeco. *Nat Biotechnol* 2015;33(1):8–9.

Sharer, N. et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 339, 645–652 (1998).

Soroka SN. Public perceptions and media coverage of the Canadian healthcare system: a synthesis. Canadian Health Services Research Foundation: Ottawa, ON; Oct 2011 Available at <http://www.cfhi-fcass.ca/SearchResultsNews/11-10-06/dab81c69-c4ca-4686-aa4f-02b961401c71>.

Sosnay, P. R. et al. Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nat. Genet.* 45, 1160–1167 (2013).

Welsh, M. J. & Smith, A. E. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell* 73, 1251–1254 (1993).

Tozzi J. This medical charity made \$3.3 billion from a single pill. *Bloomberg Bus.* Jul. 7 2015 Available at <http://www.bloomberg.com/news/features/2015-07-07/this-medical-charity-made-3-3-billion-from-a-single-pill>

Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Vertex and Cystic Fibrosis Foundation: therapeutics collaboration. 2012 Available at <http://mms.businesswire.com/bwapps/mediaserver/ViewMedia?mgid=309631&vid=1&download=1>.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Response to Cystic Fibrosis Canada's call for quick funding decision for Kalydeco, Press Release. Jul. 2 2013 Available at http://www.vrtx.com/assets/pdfs/Vertex_Statement_CF_Canada_Letter.pdf.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Vertex announces a signed letter of intent to enable public reimbursement of Kalydeco (ivacaftor) in Canada for eligible people with Cystic Fibrosis, Press Release. Jun. 16 2014 Available at <http://investors.vrtx.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=854943>.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated. FDA approves Orkambi (lumacaftor/ivacaftor) — the first medicine to treat the underlying cause of cystic fibrosis for people ages 12 and older with two copies of the F508del mutation, Press Release. Jul. 2 2015 Available at <http://investors.vrtx.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=920512>.

Wahlster P, Scahill S, Lu CY, Babar ZUD. Barriers to access and use of high cost medicines: A review. *Health Policy Technol* 2015;4(3): 191–214. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlpt.2015.04.009>.

Werth B. A tale of two drugs. *MIT Technology Rev.* Oct. 22 2013 Available at <http://www.technologyreview.com/featuredstory/520441/atale-of-two-drugs/>.

Wilschanski, M. et al. Mutations in the cystic fibrosis transmembrane regulator gene and in vivo transepithelial potentials. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 174, 787–794 (2006).

Young NS, Ioannidis JPA, Al-Ubaydli O. Why current publication practices may distort science. *PLoS Med* 2008;5(10), e201.