

## ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO



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

Wersja 1.0



## **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: 15.01.2021 r.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

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

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

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 reprezentowała:

[REDACTED]

# Spis treści

<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>8</b>
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego .....	8
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>	<b>10</b>
2.1. Definicja .....	10
2.2. Patofizjologia .....	10
2.3. Rozpoznanie .....	13
2.4. Monitorowanie przebiegu choroby .....	16
2.5. Obraz kliniczny i przebieg naturalny .....	18
2.5.1. Choroba oskrzelowo-płucna.....	19
2.5.2. Objawy ze strony układu pokarmowego.....	24
2.5.3. Cukrzyca .....	26
2.5.4. Inne powikłania w przebiegu CF .....	27
2.6. Rokowanie .....	27
2.7. Leczenie .....	30
2.8. Obciążenie chorobą .....	35
2.9. Epidemiologia.....	36
<b>3. ANALIZA WYTYCZNYCH .....</b>	<b>40</b>
3.1. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące zastosowania modulatorów CFTR.....	41
3.1.1. UpToDate 2020.....	41
3.1.2. Stanowisko Interdyscyplinarnej Grupy Roboczej ds. Leczenia CF (IWGCF 2019) Czeskiego Stowarzyszenia Medycznego .....	43
3.1.3. Wytyczne Cystic Fibrosis Foundation (CFF 2018) .....	43
3.1.4. Wytyczne European Cystic Fibrosis Society (ECFS 2018) – przyjęte przez Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy .....	44
3.2. Wytyczne praktyki klinicznej w mukowiscydozie – terapia podstawowa .....	44
<b>4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH .....</b>	<b>47</b>
4.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce .....	47
4.1.1. Technologie i świadczenia refundowane w mukowiscydozie .....	47
4.1.2. Organizacja opieki na chorym z CF i aktualna praktyka kliniczna .....	48
4.2. Rekomendacje finansowe .....	49
4.3. Aktualny status refundacyjny TEZ/IVA na świecie.....	52

---

4.4. Projekt programu lekowego .....	52
<b>5. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO .....</b>	<b>56</b>
5.1. Populacja .....	56
5.2. Interwencja .....	56
5.3. Komparatory .....	56
5.4. Punkty końcowe .....	57
<b>6. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI .....</b>	<b>60</b>
6.1. Symkevi® .....	60
6.2. Kalydeco® .....	63
6.3. Najlepsze leczenie wspomagające .....	67
<b>7. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>69</b>
<b>8. SPIS TABEL .....</b>	<b>75</b>
<b>9. SPIS RYSUNKÓW .....</b>	<b>76</b>
<b>10. SPIS WYKRESÓW .....</b>	<b>77</b>
<b>ANEKS A. MUTACJE RF (RESZTKOWA FUNKCJA BIAŁKA CFTR) .....</b>	<b>78</b>
<b>ANEKS B. TECHNOLOGIE I ŚWIADCZENIA MEDYCZNE REFUNDOWANE WE WNOSKOWANYM WSKAZANIU .....</b>	<b>79</b>

## Indeks skrótów

<b>95% CI</b>	95-procentowy przedział ufności ( <i>95% Confidence Interval</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BID</b>	Dwa razy dziennie ( <i>Bis in die</i> )
<b>BMI</b>	Wskaźnik masy ciała ( <i>Body mass index</i> )
<b>BSC</b>	Najlepsze leczenie wspomagające ( <i>Best Supportive Care</i> )
<b>CADTH</b>	Kanadyjska agencja HTA ( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>CF</b>	Mukowiscydoza ( <i>Cystic Fibrosis</i> )
<b>CF NBS</b>	Badanie przesiewowe noworodków w kierunku mukowiscydozy ( <i>Cystic Fibrosis Newborn Screening</i> )
<b>CFF</b>	A amerykańska Fundacja ds. Mukowiscydozy ( <i>Cystic Fibrosis Foundation</i> )
<b>CFQ-R</b>	poprawiony Kwestionariusz Jakości Życia w Mukowiscydozie ( <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> )
<b>CFTR</b>	Mukowiscydozowy przez błonowy regulator przewodnictwa ( <i>Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator</i> )
<b>ECFS</b>	Europejskie Towarzystwo Mukowiscydozy ( <i>European Cystic Fibrosis Society</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicine Agency</i> )
<b>FEV<sub>1</sub></b>	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa ( <i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i> )
<b>FEV<sub>25/75</sub></b>	Natężona objętość wydechowa na poziomie od 25% do 75% FVC ( <i>Forced Expiratory Volume from 25% to 75% of forced vital capacity</i> )
<b>FVC</b>	Natężona pojemność życiowa ( <i>Forced Vital Capacity</i> )

<b>GKS</b>	Glikokortykosteroidy
<b>HAS</b>	Francuska agencja HTA ( <i>Haute Autorité de Santé</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICER</b>	Amerykański Instytut Przeglądów Klinicznych i Ekonomicznych ( <i>Institute for Clinical and Economic Review</i> )
<b>IQWiG</b>	Niemiecka agencja HTA ( <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> )
<b>IRT</b>	Immunoreaktywna trypsyna ( <i>Immunoreactive Trypsin</i> )
<b>IVA</b>	Iwakaftor
<b>IWGCF</b>	Interdyscyplinarna Grupa Robocza ds. Leczenia Mukowiscydozy Czeskiego Stowarzyszenia Medycznego
<b>LCI</b>	Indeks klirensu płuc ( <i>Lung Clearance Index</i> )
<b>LUM</b>	Lumakaftor
<b>MCID</b>	Minimalna klinicznie istotna różnica ( <i>Minimal Clinically Important Difference</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Anglii i Walii ( <i>National Institute for Clinical Excellence</i> )
<b>OR</b>	Iloraz szans ( <i>Odds Ratio</i> )
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	Ciśnienie parcjalne CO <sub>2</sub> w krwi tętniczej
<b>PaO<sub>2</sub></b>	Ciśnienie parcjalne O <sub>2</sub> w krwi tętniczej
<b>PBAC</b>	Australijska agencja HTA ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )
<b>POZ</b>	Podstawowa opieka zdrowotna
<b>ppFEV<sub>1</sub></b>	procent przewidywanej wartości FEV <sub>1</sub> ( <i>percent predicted FEV<sub>1</sub></i> )
<b>PTM</b>	Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy
<b>SMC</b>	Szkocka agencja HTA

*(Scottish Medicine Consortium)*

**TEZ** Tezakaftor

**TID** Trzy razy dziennie  
*(Ter in die)*

**WHO** Światowa Organizacja Zdrowia  
*(World Health Organization)*

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie terapii z wykorzystaniem preparatu Symkevi® (tezakaftor i iwakaftor; TEZ/IVA) w skojarzeniu z preparatem Kalydeco® (iwakaftor, IVA) stosowanej w leczeniu pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku co najmniej 6 lat:

- homozygotycznych pod względem mutacji F508del, 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.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. prezentację aktualnej praktyki klinicznej w Polsce – wraz z finansowaniem,
4. analizę rekomendacji dotyczących finansowania terapii skojarzonej TEZ/IVA + IVA wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
5. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego terapii skojarzonej TEZ/IVA + IVA w Polsce i na świecie,
6. wybór komparatorów dla terapii skojarzonej TEZ/IVA + IVA w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem.

Firma Vertex na przestrzeni ostatnich 30 lat prowadziła i kontynuuje prace badawczo-rozwojowe zmierzające do odkrycia i zarejestrowania terapii przyczynowych w mukowiscydozie, które będą ukierunkowane na zróżnicowane mutacje genu CFTR i będą stanowiły opcję terapeutyczną dla wszystkich chorych na mukowiscydozę. Owocem tych prac było wprowadzenie pierwszego leku – Kalydeco w 2012 roku, później w 2015 – dla szerszej grupy chorych na mukowiscydozę, z homozygotyczną mutacją zarejestrowano lek Orkambi. Prace badawczo-rozwojowe kontynuowano, czego efektem było zarejestrowanie w 2018 roku terapii skojarzonej **Symkevi (TEZ/IVA) + Kalydeco (IVA)**. Będąca przedmiotem niniejszej analizy terapia Symkevi jest jedyną zarejestrowaną opcją terapeutyczną dla pacjentów z mukowiscydozą powyżej 6 r.ż. heterozygotycznych pod względem mutacji genu CFTR (populacja z tzw. resztkową czynnością białka CFTR). Równocześnie jest to optymalna terapia dla pacjentów homozygotycznych w wieku od 6 do 11



lat, którzy alternatywnie mogliby korzystać z terapii produktem **Orkambi (lumakaftor/IVA)**. Pacjenci powyżej 12 r.ż. również mogą być leczeni za pomocą terapii skojarzonej Symkevi+Kalydeco lub Orkambi, jednak dla tej grupy chorych najlepszy wybór pod względem oczekiwanych efektów leczenia stanowi terapia skojarzona **Kaftrio (eleksakaftor/TEZ/IVA) + Kalydeco (IVA)**.

Wnioskodawca, Vertex Pharmaceuticals (Poland) sp. z o. o., równolegle ubiega się o refundację wszystkich trzech wyżej wskazanych terapii dla pacjentów z mukowiscydozą w Polsce w celu zapewnienia chorym dostępu do nowoczesnych terapii dostosowanych do konkretnych potrzeb pacjentów. Refundacja w ramach programu lekowego pełnego spektrum terapii przyczynowych w mukowiscydozie pozwoli klinicytom na wybór optymalnego leczenia dla chorych, zaś pacjentom zapewni najlepszą możliwą pomoc w leczeniu.

Z uwagi na wymogi formalne nakładane przez Ustawę Refundacyjną raport HTA został przygotowany odrębnie dla każdej z wymienionych terapii. Jednak finalnie modulatory CFTR powinny być oceniane łącznie jako odpowiadające na potrzeby medyczne większości polskich pacjentów.

## 2. Problem zdrowotny

### 2.1. Definicja

Mukowiscydoza (CF, *cystic fibrosis*) jest rzadką, 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, *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), 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 [1].

Zgodnie z ICD-10 klasyfikacja CF obejmuje:

- E84.0 – CF z objawami ze strony układu oddechowego;
- E84.1 – CF z objawami z przewodu pokarmowego;
- E84.8 – CF z objawami ze strony innych narządów;
- E84.9 – CF nieokreśloną [1].

Pojedyncze, izolowane objawy u chorych, u których zidentyfikowano przynajmniej jedną mutację genu CFTR nie są klasyfikowane jako CF. Do grupy chorób zależnych od mutacji CFTR (*CFTR-related disorders*) zaliczane są:

- przewlekłe zapalenie trzustki;
- alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna;
- rozsiane rozstrzenie oskrzeli;
- rozsiane zapalenie oskrzelików;
- azoospermia obstrukcyjna;
- stwardniające zapalenie dróg żółciowych;
- przejściowa trypsynogenemia noworodków [1].

### 2.2. Patofizjologia

W patogenezie choroby podstawową rolę odgrywają mutacje genu CFTR zlokalizowanego na długim ramieniu chromosomu 7. Konsekwencją powstałych defektów jest zaburzenie produkcji, funkcji lub transportu białka CFTR pełniącego funkcję m.in. kanału chlorkowego w części szczytowej nabłonka wydzielniczego, modyfikatora innych białek i kanałów jonowych oraz biorącego udział w transporcie ATP i wydzielaniu śluzu. Zablokowanie lub upośledzenie transportu chloru z komórki i zwiększenie

absorpcji sodu do komórki powoduje zmniejszenie zawartości wody w wydzielinie gruczołów zewnątrzwydzielniczych. W konsekwencji w przewodach wyprowadzających gruczołów zewnątrzwydzielniczych, w szczególności układu oddechowego i pokarmowego, dochodzi do gromadzenia się gęstej i lepkiej wydzieliny. W układzie oddechowym mała objętość płynu okółorzęskowego nabłonka uniemożliwia prawidłowe oczyszczanie śluzowo-rzęskowe, a duże stężenie NaCl i zmiana pH płynu zmniejszają aktywność peptydów przeciwbakteryjnych. W układzie pokarmowym zmiany dotyczą przede wszystkim trzustki. Zagęszczona wydzielina blokuje przewody, upośledzając dostarczanie enzymów trawiennych do jelit. Zastój soku trzustkowego i spadek jego pH powoduje stany zapalne i włóknienie trzustki, co ostatecznie prowadzi do niewydolności zewnątrzwydzielniczej narządu (Rysunek 1) [2].

**Rysunek 1.**  
**Następstwa zaburzeń ekspresji i funkcjonalności białka CFTR**



Jak dotąd opisano 2090 mutacji genu CFTR, z których część prowadzi do rozwoju CF, część nie wywołuje żadnych objawów, a niektóre charakteryzują się wciąż nieznanymi konsekwencjami klinicznymi [3, 4]. CF dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny – ujawnia się wyłącznie u osób, które nieprawidłowe geny odziedziczyły od obojga rodziców [2].

Aktualnie mutacje genu CFTR dzieli się na 7 klas w zależności od typu zaburzeń i wynikających z nich konsekwencji klinicznych (Tabela 1; Rysunek 2). Klasa I obejmuje mutacje nonsensowne i mutacje splicingowe, które powodują wstrzymanie produkcji białka. Do klasy II należą mutacje, które zaburzają proces dojrzewania białka CFTR, czego rezultatem jest jego nieprawidłowa budowa i funkcja. Do klasy tej należy najczęściej występująca mutacja – F508del. Klasa III obejmuje mutacje, które zaburzają regulację kanału chlorkowego uniemożliwiając jego otwarcie. Mutacje te inaczej nazywane

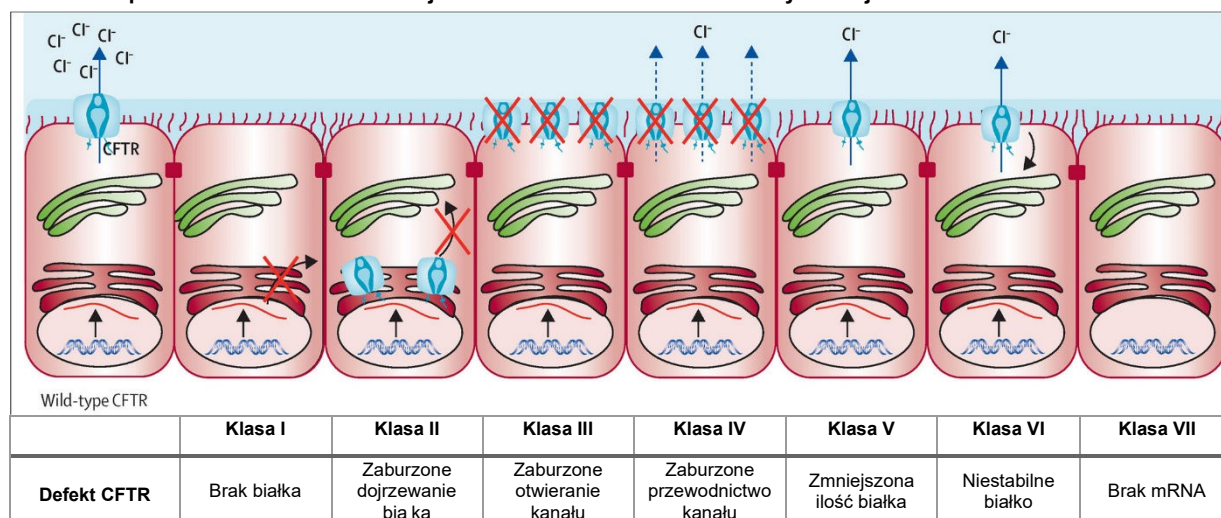
są bramkującymi. Mutacje klasy IV powodują upośledzenie przewodnictwa kanału CFTR, przez co mniej jonów przechodzi do przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Mutacje klasy V prowadzą do zmniejszenia ilości prawidłowego białka CFTR, a klasy VI do wytworzenia niestabilnego białka, które ulega przedwczesnemu rozkładowi w lizosomach. Od czasu opracowania modulatorów CFTR w klasyfikacji uwzględniono kolejną klasę mutacji – VII – obejmującą duże delecje i mutacje przesuwające ramkę odczytu niepodatne na farmakoterapię. Opisaną klasyfikację stanowi jedynie pewne uproszczenie, gdyż większość mutacji nie jest ograniczonych wyłącznie do jednej klasy. Przykładowo mutacja F508del oprócz powodowania zaburzeń dojrzewania białka (klasa II), może również powodować zaburzenia z klasy III i VI [5, 6].

Istnieje duży stopień indywidualnej zmienności fenotypowej, niemniej pacjenci z co najmniej jedną mutacją klasy IV lub V mają zwykle łagodniejszą postać choroby, charakteryzującą się późniejszym początkiem i wolniejszą progresją. Mutacje te, umożliwiają resztkową czynność białka CFTR (RF, *residual function*). Pozostałe mutacje, które powodują całkowity brak funkcji, lub znikome działanie białka CFTR, nazywane są mutacjami minimalnych funkcji [5, 6]. Mutacje z minimalną aktywnością CFTR, np. F508del i mutacje bramkowe, zwykle wiążą się z niewydolnością trzustki i wczesnym pogarszaniem czynności płuc, prowadząc do ciężkiej choroby płuc i przedwczesnej śmierci [7, 8]. Należy jednak pamiętać, że kliniczne konsekwencje konkretnej kombinacji mutacji są niejasne. Pacjenci posiadający ten sam rodzaj mutacji często przechodzą chorobę z różnym nasileniem objawów ze względu na fakt, że na przebieg choroby wpływa wiele dodatkowych czynników, które mogą go modyfikować [9, 10].

**Tabela 1.**  
**Klasyfikacja mutacji genu CFTR i obraz fenotypowy [4, 10]**

Klasa mutacji genu CFTR	Typ defektu białka CFTR i jego konsekwencje	Przykłady mutacji
I	Wstrzymanie produkcji białka CFTR	W1282X, R553X, G542X
II	Zaburzony proces dojrzewania białka CFTR	<b>F508del</b> , N1303K, G85E
III	Zaburzenia regulacji kanału chlorkowego, uniemożliwiające jego prawidłowe otwarcie (mutacje bramkujące)	G551D, G551S, G1349D
IV	Dysfunkcja przewodnictwa kanału chlorkowego, w efekcie zwężenia kanału	R117H, R334W, R347P
V	Zmniejszona ilość produkowanego prawidłowego białka CFTR	2789+5g→a, A455E
VI	Defekt oddziaływań pomiędzy kanałami chlorkowymi a innymi kanałami w szczytowej części błony komórkowej	Q1412X, N287Y
VII	Brak mRNA	Dele2,3(21 kb), 1717-1G→A

**Rysunek 2.**  
Zaburzenia procesu tworzenia oraz funkcji białka CFTR w zależności od klasy mutacji



Źródło grafiki: Boeck 2020 [5]

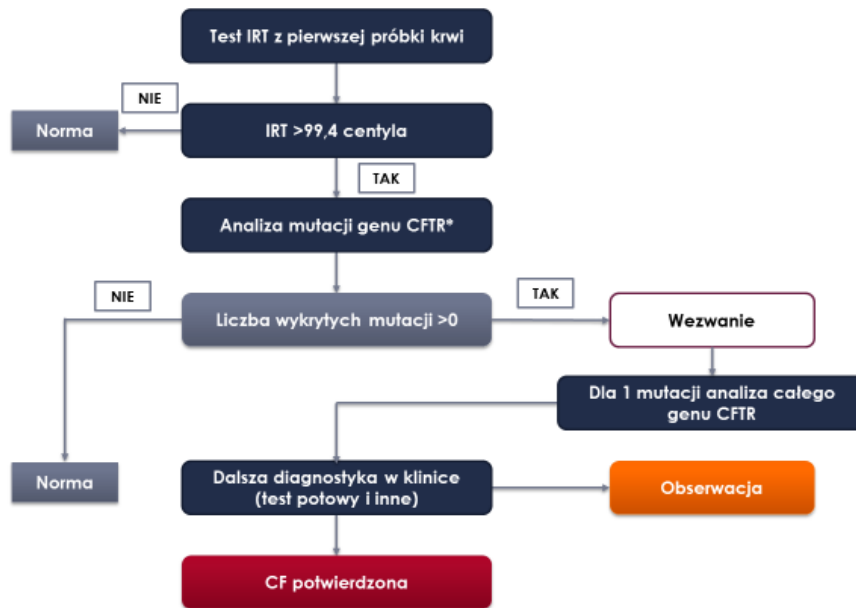
Najczęstszą mutacją genu CFTR jest mutacja F508del (zwana również delta F508, delF508, p.Phe508del lub c.1521\_1523delCTT), powodująca usunięcie trzech par zasad DNA kodujących 508. resztę aminokwasową fenyloalaniny. Co najmniej jedna kopia tej mutacji występuje u około 90% chorych na CF, a 50% posiada dwie kopie (homozygoty) [9]. U pacjentów, będących homozygotami F508del, choroba objawia się bardzo wcześnie, u większości niewydolność trzustki występuje już w wieku 12 miesięcy [11]. Genotyp ten stanowi czynnik predysponujący do krótszego przeżycia w porównaniu z przeciętną długością życia pacjentów z genotypami z klasy IV i V [12].

### 2.3. Rozpoznanie

Aktualnie, podstawą rozpoznania CF są badania przesiewowe noworodków (*cystic fibrosis newborn screening*, CF NBS) oraz objawy kliniczne rozwijające się w pierwszym okresie życia [13].

Pilotażowe CF NBS w kierunku CF wprowadzono w Polsce w latach 1999–2003 na terenie 4 województw. Program uruchomiono ponownie w 2006 roku, początkowo w wybranych województwach, stopniowo rozszerzając obszar, aż do czerwca 2009 roku, kiedy badaniami przesiewowymi objęto noworodki na terenie całego kraju. Aktualnie w Polsce około 90% dzieci przechodzi badania przesiewowe w kierunku CF [14]. Między 3. a 5. dobą życia pobierana jest próbka krwi noworodka w celu oznaczenia immunoreaktywnej trypsyny (IRT, *immunoreactive trypsin*). W przypadku przekroczenia wartości progowej IRT (powyżej 99,4 centyla) wykonywana jest analiza DNA. W strategii badań przesiewowych stosuje się szeroki panel analizy DNA obejmujący do 95% zmutowanych alleli genu CFTR. W przypadku stwierdzenia obecności mutacji w jednym lub obu allelach genu CFTR wskazuje się konieczność odbycia konsultacji weryfikacyjnej w ośrodku referencyjnym. Po potwierdzeniu rozpoznania pacjent zostaje objęty opieką ośrodka specjalizującego się w leczeniu CF (Rysunek 3) [4].

**Rysunek 3.**  
**Kwalifikacja wyników badań przesiewowych w kierunku CF [15]**



3

\* Analiza 16 najczęstszych mutacji występujących w polskiej populacji oraz sekwencjonowanie 8 eksonów genu CFTR

CF NBS u około 5% przebadanych noworodków może dać fałszywie negatywny wynik, a więc nie wykryć CF pomimo, że dziecko jest na nią chore [16]. Stąd też CF NBS nie stanowi jedynego kryterium rozpoznania choroby. Wystąpienie objawów charakterystycznych dla CF (Tabela 2), powinno zawsze stanowić podstawę do diagnostyki w kierunku CF, niezależnie od wyniku CF NBS. Zaleca się również przebadanie w ośrodkach referencyjnych rodzeństwa pacjentów z nowym rozpoznaniem CF [1].

**Tabela 2.**  
**Objawy występujące w momencie rozpoznania mukowiscydozy u chorych nieobjętych CF NBS według wieku [4]**

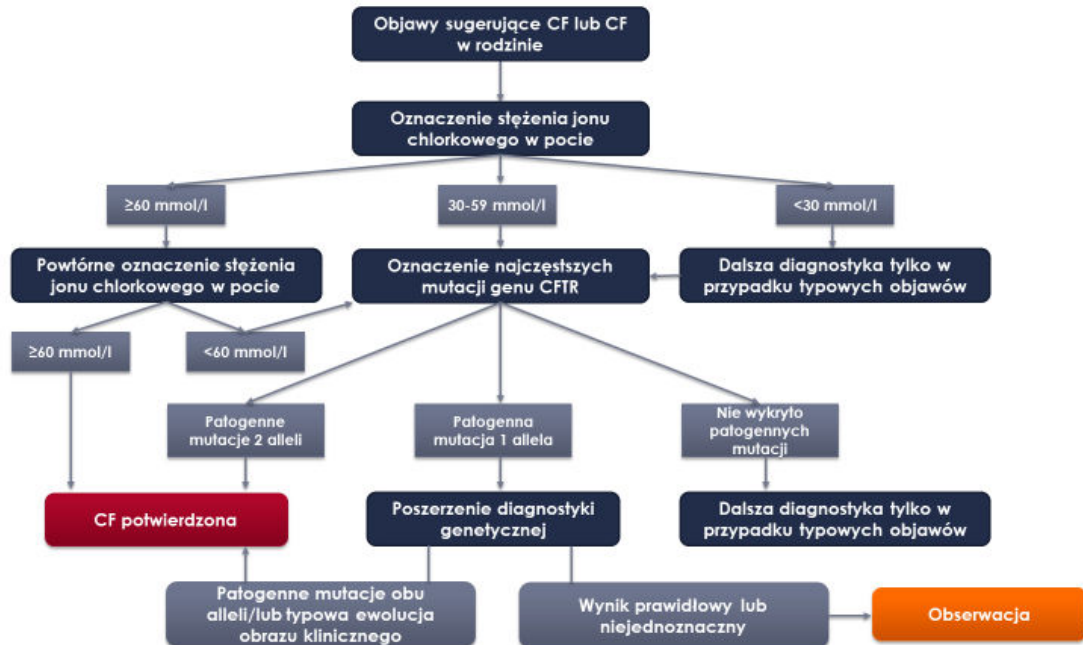
0–2. rok życia	3–16. rok życia	Dorośli
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaburzenia rozwoju</li> <li>• Biegunka tłuszczowa</li> <li>• Nawracające infekcje dróg oddechowych</li> <li>• Niedrożność smółkowa</li> <li>• Wypadanie śluzówki odbytu</li> <li>• Obrzęki / hipoproteinemia / zmiany skórne o typie kwashiorkor</li> <li>• Ostre zapalenie płuc / ropniak</li> <li>• Zespół utraty soli</li> <li>• Przedłużająca się żółtaczka noworodków</li> <li>• Niedobór witaminy K z objawami skazy krwotocznej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nawracające zakażenie dróg oddechowych lub objawy astmy</li> <li>• Palce pałeczkowate i idiopatyczne rozstrzenie oskrzeli</li> <li>• Biegunka tłuszczowa</li> <li>• Polipy nosa i zapalenie zatok przynosowych</li> <li>• Przewlekła niedrożność jelit, wglóbenie</li> <li>• Zapaść podczas upałów z hiponatremią</li> <li>• Rozpoznanie mukowiscydozy u krewnych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Azoospermia / wrodzony brak nasieniowodów</li> <li>• Rozstrzenie oskrzeli</li> <li>• Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych</li> <li>• Ostre lub przewlekłe zapalenie trzustki</li> <li>• Alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna</li> <li>• Ogniskowa marskość żółciowa wątroby</li> <li>• Zaburzenia tolerancji glukozy</li> <li>• Nadciśnienie wrotne</li> <li>• Cholestaza / kamica żółciowa</li> </ul>

Na podstawie objawów rozpoznanie ustala się zwykle we wczesnym dzieciństwie. Rzadkością jest rozpoznanie CF po 18 r.ż., które dotyczyć może tylko przypadków choroby o łagodnym przebiegu.

Podejrzenie choroby na podstawie objawów klinicznych lub wywiadu rodzinnego wymaga potwierdzenia laboratoryjnego (Rysunek 4) [2].

Rysunek 4.

Algorytm postępowania diagnostycznego przy podejrzeniu CF u chorych nie objętych CF NBS lub z fałszywie negatywnym wynikiem badania z objawami CF [2]



**Testy potowe** należą do podstawowych badań diagnostycznych CF. Wykazanie zwiększonego stężenia elektrolitów (chlorków) w pocie potwierdza dysfunkcję białka CFTR. Testy potowe powinny być przeprowadzane przez doświadczony personel w ośrodkach specjalizujących się w leczeniu CF, gdzie przeprowadza się co najmniej 150 badań rocznie. Badania wykonywane są zarówno u niemowląt z dodatnim wynikiem CF NBS podczas wizyt weryfikacyjnych, jak i starszych dzieci i dorosłych, u których występują typowe dla CF objawy kliniczne. W zdrowej populacji stężenie chlorków w pocie u niemowląt wynosi <30 mmol/l, natomiast w przypadku dzieci i dorosłych <40 mmol/l. Za wartości nieprawidłowe, niezależnie od wieku, uznaje się stężenie >60 mmol/l (Tabela 3) [4].

Tabela 3.  
Interpretacja wyników testów potowych [10]

Populacja	Stężenie chlorków [mmol/l]		
	Prawidłowe	Niejednoznaczne	Nieprawidłowe
Niemowlęta (<2 mies. życia)	<30	30–60	>60
Dzieci / dorośli	<40	40–60	>60

Pomocne przy ocenie funkcji białka CFTR może być **badanie potencjałów elektrycznych błony śluzowej nosa lub odbytu**. Test wykonywany w wyspecjalizowanych ośrodkach badawczych

wykrywa biochemiczne nieprawidłowości w nabłonku wywołane defektem CFTR. Badanie polega na pomiarze wyjściowej wartości potencjału, a następnie płukaniu błon śluzowych związkami chemicznymi, takimi jak amyloryd lub izoproterenol. Po takim zabiegu w przypadku pacjentów z CF, w przeciwieństwie do osób zdrowych, nie obserwuje się zmiany przeznabłonkowego potencjału elektrycznego. Badanie przeprowadza się głównie u starszych dzieci i dorosłych wymagających ustalenia ostatecznego rozpoznania [10].

### **Kryteria rozpoznania**

Ostatecznie chorobę stwierdza się na podstawie typowych objawów klinicznych, obecności CF u rodzeństwa lub dodatniego wyniku CF NBS oraz potwierdzeniu w co najmniej jednym z badań diagnostycznych: teście potowym, badaniu molekularnym lub pomiarze potencjałów elektrycznych błony śluzowej nosa lub odbytu (Tabela 4). Kryteria rozpoznania CF u dorosłych i dzieci są takie same [4].

**Tabela 4.**  
**Kryteria diagnostyczne CF [4]**

Kryteria diagnostyczne	
<u>Stwierdzenie przynajmniej jednego z objawów klinicznych typowych dla choroby</u>  lub  <u>Występowanie CF u rodzeństwa i/lub rodziców</u>  lub  <u>Dodatni wynik CF NBS</u>	<b>oraz</b>  <u>Potwierdzenie dysfunkcji białka CFTR w jednym z badań:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Test potowy wykazujący znamienne wysokie wartości anionów chlorkowych w 2 badaniach, lub/i</li> <li>• Badanie molekularne – wykrycie mutacji w obu allelach (trans) genu CFTR</li> <li>lub</li> <li>• Pomiar potencjałów elektrycznych błony śluzowej nosa lub odbytu</li> </ul>

## **2.4. Monitorowanie przebiegu choroby**

Podstawą opieki nad chorymi CF jest regularne monitorowanie stanu chorego, powikłań oraz najczęściej występujących chorób współistniejących, tj. przewlekłego zapalenia zatok, marskości wątroby, cukrzycy i osteoporozy. Kontrola w ośrodku specjalizującym się w leczeniu CF powinna być przeprowadzana co najmniej raz w roku. Regularnie – najlepiej co 3 miesiące – zaleca się przeprowadzanie oceny stanu odżywienia, stanu czynnościowego płuc (spirometrię i gazometrię) i posiewu płwociny [2].

**Spirometria** jest badaniem czynnościowym określającym pojemność płuc i przepływ powietrza w płucach i oskrzelach. Do najważniejszych parametrów oznaczanych w trakcie spirometrii u chorych na CF należą:

- **FEV<sub>1</sub>** – natężona pierwszosekundowa objętość wydechu (ang. *forced expiratory volume in one second*) – oznaczająca objętość powietrza, którą badany jest w stanie wydmuchać z płuc w pierwszej sekundzie natężonego wydechu;



- **FVC** – natężona pojemność życiowa (ang. *forced vital capacity*) – oznaczająca ilość powietrza, jaką badany może wydmuchać od najgłębszego wdechu do maksymalnego wydechu;
- **FEV<sub>25/75</sub>** – natężona objętość wydechowa na poziomie od 25% do 75% FVC (ang. *forced expiratory volume from 25% to 75% of forced vital capacity*) [17].

FEV<sub>1</sub> w trakcie spirometrii mierzona jest w litrach. Zmierzona objętość jest następnie konwertowana na procent przewidywanej wartości wydechowej (**ppFEV<sub>1</sub>**), która jest korygowana na podstawie danych biometrycznych pacjenta.

Pomiar parametru FEV<sub>1</sub> umożliwia:

- określenie nasilenia objawów choroby płuc:
  - ppFEV<sub>1</sub> >70% – w normie / łagodne zaburzenie czynności płuc;
  - ppFEV<sub>1</sub> 40–69% – dysfunkcja umiarkowana
  - ppFEV<sub>1</sub> <40% – ciężka dysfunkcja;
- śledzenie zmian czynności płuc w czasie;
- ocenę skuteczności interwencji terapeutycznych w leczeniu CF [18].

Dodatkowym badaniem, które pozwala na ocenę czynności płuc i wykrycie zaburzeń homogenności wentylacji jest badanie **wyplukiwania azotu z użyciem testu wielooddechowego** (MBW, ang. *multiple-breath test*) z oceną wartości **indeksu klirensu płuc** (LCI, ang. *lung clearance index*). Pomiar ten pozwala na wykrycie zmian patologicznych w obrębie dolnych dróg oddechowych i określenie ich postępu we wczesnym stadium choroby, gdy parametry spirometryczne (w tym ppFEV<sub>1</sub>) pozostają w granicach normy. Badanie to jest rozwiązaniem nieinwazyjnym i prostym do wykonania niezależnie od wieku pacjenta. Podczas pomiaru pacjent nie wykonuje żadnych złożonych i forsownych wysiłków oddechowych [19].

Podstawowym parametrem badania jest LCI<sub>2.5</sub>, który wskazuje ile razy objętość gazu w płucach na starcie wyplukiwania (objętość FRC, ang. *Functional Residual Capacity*) musi być wymieniona, aby doprowadzić do wyeliminowania azotu z płuc do 1/40 (2,5%) stężenia wyjściowego. Innymi słowy, LCI to liczba wydechów potrzebna do zredukowania stężenia gazu znacznikowego do określonej z góry części stężenia początkowego. Wartość LCI w populacji zdrowych osób jest zależna od wieku i zwykle wynosi 5,5 do 8 [19]. W populacji dzieci zakres normy zwykle mieści się w przedziale między 5,5 a 7 [20, 21]. W chorobach układu oddechowego, w związku ze stanem zapalnym, obrzękiem, nadprodukcją i zaleganiem śluzu oraz zmianami strukturalnymi oskrzeli dochodzi do zaburzeń dystrybucji wentylacji i jej heterogenności (nierównomierności). Czas wyplukiwania azotu jest więc dłuższy i potrzebna jest większa objętość gazu wdechowego oraz ilość oddechów do jego eliminacji. Wzrost wartości parametru LCI wskazuje na postępowanie zmian w obrębie płuc [19].

Do innych badań okresowo wykonywanych należy **RTG klatki piersiowej**, które w przypadku stabilnego stanu chorego należy wykonywać co 2–4 lat oraz w przypadku wystąpienia ciężkiego zaostrzenia lub podejrzenia powikłań [2]. RTG klatki piersiowej w zaawansowanym stadium choroby uwidacznia:

- rozdęcie płuc dominujące w dolnych płatach;
- okrągłe i linijne zacielenia położone obwodowo (we wczesnej fazie choroby);
- pogrubienie ściany i rozstrzenie oskrzeli, często z zalegającą wydzieliną;
- torbielowate przestrzenie dominujące w płatach górnych;
- nawracające zagęszczenia i niedodma segmentowa;
- węzłowe lub naczyniowe poszerzenie wnęk;
- odmę [2].

**Tomografia komputerowa klatki piersiowej** potwierdza obecność rozstrzeni, uwidacznia zmiany okołoskrzelowe, mozaikowatą gęstość miąższu płuc oraz pęcherze rozedmowe [2].

Dodatkowo u pacjentów w wieku co najmniej 10 lat, u których nie rozpoznano cukrzycy corocznie powinny być przeprowadzane badania przesiewowe w kierunku zaburzeń tolerancji glukozy na podstawie **testu obciążenia glukozą** [4].

Ponadto u pacjentów z CF wykonuje się:

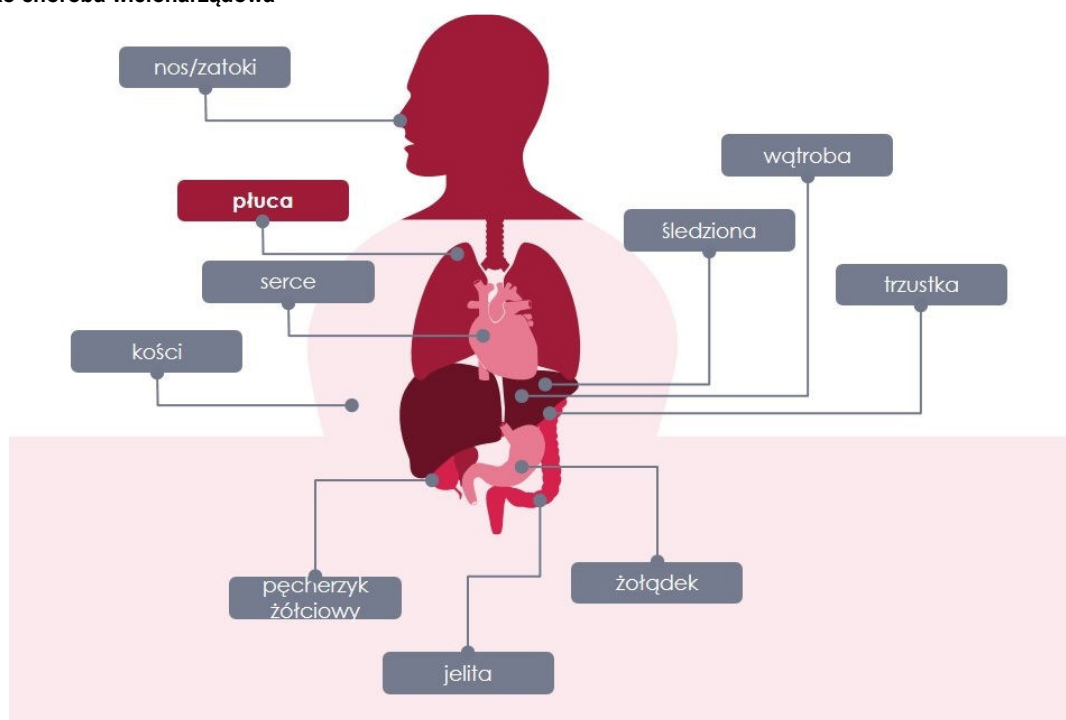
- pomiar aktywności enzymów w stolcu (elastazy-1) oraz oznaczenia wydalania tłuszczów ze stolcem potwierdzające niewydolność zewnątrzwydzielniczą trzustki;
- pomiar aktywności enzymów wątrobowych w surowicy;
- pomiar wskaźników stanu zapalnego i leukocytozy (w stanie zaostrzenia);
- pulsoksymetrię i gazometrię krwi tętnicznej;
- USG jamy brzusznej w celu oceny wątroby i śledziony (powtarzane co 2 lata);
- densytometrię kości (powtarzaną co 1–3 lat od pierwszego nieprawidłowego wyniku);
- oznaczenie stężenia w surowicy witamin rozpuszczalnych w tłuszczach [2].

## 2.5. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Zakres fenotypów CF jest bardzo szeroki. U ponad 90% chorych występuje klasyczna postać CF, u 2–10% choroba przyjmuje postać atypową. W klasycznej postaci CF objawy kliniczne są ogólnoustrojowe i obejmują wiele narządów (Rysunek 5) [1, 4].

W pierwszych latach choroba może przebiegać bezobjawowo lub z minimalnymi zmianami. Postęp choroby wiąże się z nasilaniem objawów ze strony układu oddechowego, pokarmowego oraz z występowaniem innych zaburzeń układowych (Tabela 5) [10].

**Rysunek 5.**  
**CF jako choroba wielonarządowa**



**Tabela 5.**  
**Najczęstsze stany i objawy kliniczne występujące u chorych z CF w zależności od okresu życia chorego [1]**

Okres płodowy i noworodkowy	Okres niemowlęcy i poniemowlęcy	Okres dzieciństwa i dorosłości
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zwapnienia w jamie otrzewnej płodu</li> <li>• poszerzenie jelita cienkiego płodu w badaniach USG</li> <li>• niedrożność smółkowa</li> <li>• przedłużająca się cholestaza wewnątrzwątrobowa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niedobór masy ciała</li> <li>• przewlekły kaszel</li> <li>• nawracające zapalenia płuc, oskrzelików</li> <li>• astma wczesnodziecięca</li> <li>• przewlekłe zakażenia dróg oddechowych <i>P. aeruginosa</i> i/lub <i>S. aureus</i></li> <li>• zmiany w RTG płuc – nawracająca niedodma, rozdęcie</li> <li>• bardzo słony pot</li> <li>• odwodnienie z hipokaliemią, hiponatremią i zasadowicą hipochloremiczną (rzekomy zespół Bartera)</li> <li>• zapaść podczas upałów</li> <li>• cuchnące, tłuszczowe, obfite stolce</li> <li>• objawy zespołu złego wchłaniania</li> <li>• wypadanie błony śluzowej odbytnicy</li> <li>• objawy niedoboru witamin rozpuszczalnych w tłuszczach</li> <li>• hipoprotrombinemia</li> <li>• hipoproteinemia i obrzęki</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przewlekły kaszel</li> <li>• nawracające zapalenia płuc</li> <li>• polipy nosa</li> <li>• przewlekłe zapalenie zatok przynosowych</li> <li>• rozstrzenie oskrzeli</li> <li>• palce pałeczkowate</li> <li>• krwioplucie</li> <li>• marskość żółciowa wątroby</li> <li>• kamica żółciowa u dzieci</li> <li>• nadciśnienie wrotne, żylaki przełyku, splenomegalia</li> <li>• nawracające zapalenie trzustki</li> <li>• cukrzyca</li> <li>• niedobór wysokości i masy ciała</li> <li>• nawracające obrzęki ślinianek przyusznych</li> <li>• opóźnione dojrzewanie płciowe</li> <li>• niepłodność mężczyzn (azoospermia obstrukcyjna)</li> </ul>

### 2.5.1. Choroba oskrzelowo-płucna

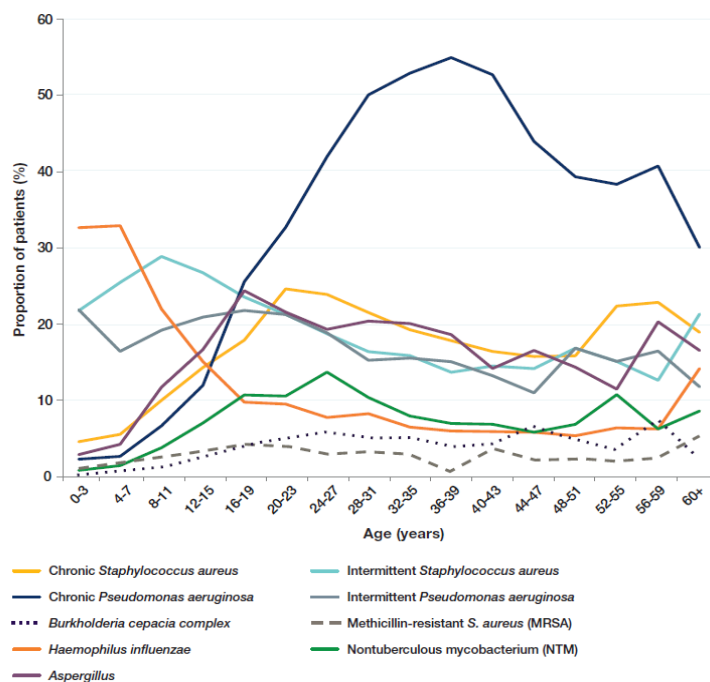
U chorych z CF obserwuje się wiele poważnych nieprawidłowości ze strony układu oddechowego, do których należą:

- nagromadzenie lepkiego śluzu na ścianach dróg oddechowych, ograniczające przepływ powietrza w drogach oddechowych;
- pogrubienie ścian dróg oddechowych i rozstrzenie oskrzeli (nieprawidłowe rozszerzenie oskrzeli);
- polipy nosa i zapadnięcie płuc – wtórne do zakażeń dróg oddechowych [4].

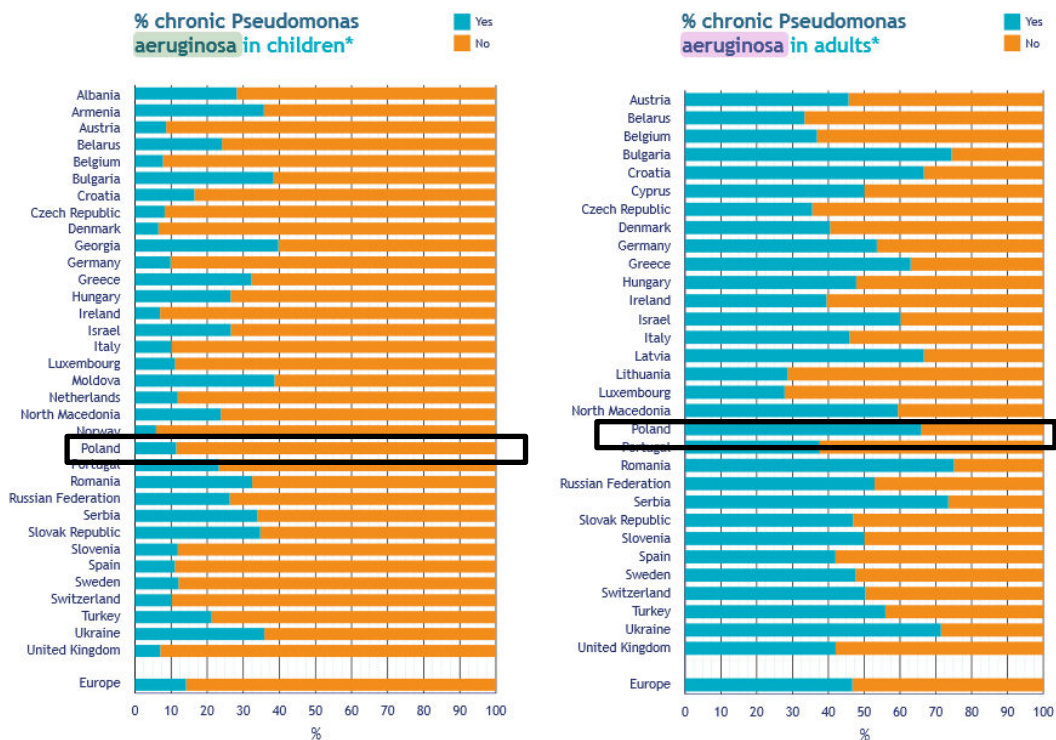
Najbardziej charakterystyczną cechą CF jest postępujące upośledzenie drożności dróg oddechowych będące następstwem kumulacji gęstej i lepkiej wydzieliny. Zagęszczony śluz przylega do powierzchni dróg oddechowych upośledzając klirens śluzowo-rzęskowy, co czyni chorych na CF podatnymi na infekcje bakteryjne. Infekcje wywołują trwałą odpowiedź immunologiczną, która jest jednak nieskuteczna. Powoduje to nieodwracalne strukturalne uszkodzenie płuc upośledzające ich funkcję [4, 22].

Drogi oddechowe niemowląt z CF kolonizowane są zwykle przez *H. influenzae* i/lub *S. aureus*. Z czasem dominującym rodzajem bakterii w drogach oddechowych chorych staje się *P. aeruginosa* (Wykres 1; Wykres 2). Dzieje się tak, gdyż gęsty śluz ogranicza dostęp do tlenu prowadząc do beztlenowego wzrostu bakterii. Tworzą one biofilmy w drogach oddechowych, które są odporne na system immunologiczny gospodarza, co z kolei prowadzi do przewlekłej infekcji [22]. Przewlekłe zakażenie *P. aeruginosa* związane jest z pogorszeniem czynności płuc, gorszym stanem odżywienia, większą liczbą zaostrzeń zmian oskrzelowo-płucnych i wyższą śmiertelnością [23]. Do innych szczepów bakterii kolonizujących drogi oddechowe chorych na CF należą: kompleks *B. cepacia*, *Stenotrophomas maltophilia* i oporny na metycylinę *S. aureus* (MRSA). Ponadto w drogach oddechowych chorych na CF może dojść do kolonizacji grzybów – zwykle *Aspergillus fumigatus* – nie powodują one infekcji, mogą zaś powodować nasiloną reakcję alergiczną [22].

**Wykres 1.**  
Częstość występowania przewlekłych zakażeń dróg oddechowych u chorych na CF w zależności od wieku (dane UK Cystic Fibrosis Registry 2018) [24]



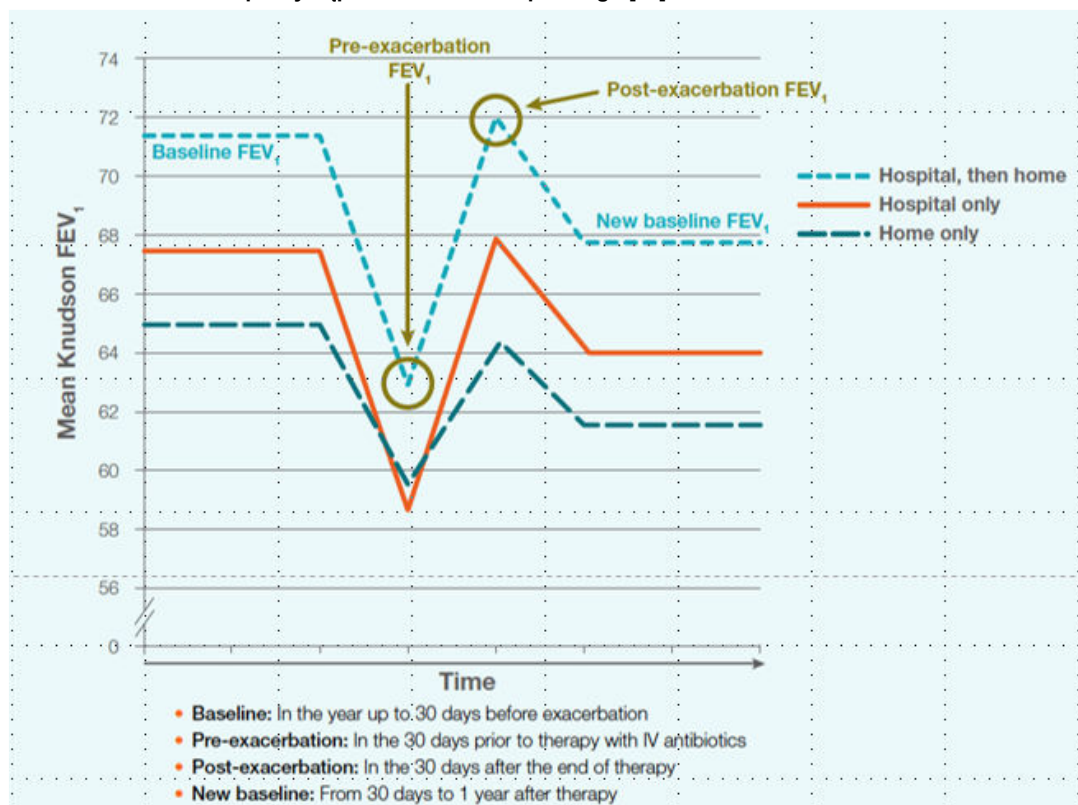
**Wykres 2.**  
Częstość występowania przewlekłych zakażeń dróg oddechowych *P. aeruginosa* w poszczególnych krajach europejskich (dane z rejestru ECFS 2018) [25]



W przebiegu CF dochodzi do zaostrzeń zmian oskrzelowo-płucnych. Jest to poważne zdarzenie, które wymaga szybkiego rozpoczęcia właściwego leczenia [4]. Częste zaostrzenia związane są ze zwiększonym ryzykiem przeszczepu płuc lub zgonu [26]. Zaostrzenia choroby wiążą się zazwyczaj z nasileniem przewlekłego zakażenia lub pojawieniem się nowego. Do objawów klinicznych zmian oskrzelowo-płucnych należą: pogorszenie stanu ogólnego, nasilenie kaszlu, zwiększenie ilości lub zmiana charakteru wykrztuszanej ropnej wydzieliny, gorączka (nie we wszystkich przypadkach) i nasilenie duszności. Inne objawy związane z nasileniem choroby to krwioplucie, utrata łaknienia, utrata masy ciała, przyśpieszenie oddychania, progresja zmian osłuchowych, spirometrycznych lub radiologicznych, pojawienie się nowych patogenów w płwocinie, zwiększenie stężenia biomarkerów stanu zapalnego we krwi lub nasilenie zaburzeń gazometrycznych [2].

Analiza dokumentacji medycznej 523 pacjentów z CF (Popławska 2016 [27]) wskazuje, że ponad 60% pacjentów w wieku  $\geq 12$  lat będących homozygotami F508del doświadcza co najmniej jednego zaostrzenia w ciągu roku, a ponad 34% co najmniej dwóch zaostrzeń płucnych. Zaostrzenia mogą powodować nieodwracalną i postępującą utratę czynności płuc, co z kolei zwiększa ryzyko kolejnego zaostrzenia. W pracy Collaco 2010 wykazano, że  $FEV_1$  w ujęciu długoterminowym (od 30 dni do 1 roku od zaostrzenia) może zmniejszyć się wyraźnie względem wartości sprzed zaostrzenia nawet po początkowym powrocie do wartości wyjściowych (Wykres 3) [28]. Nieodwracalne obniżenie wskaźników spirometrycznych po zaostrzeniu obserwuje się u ponad 30% pacjentów [29].

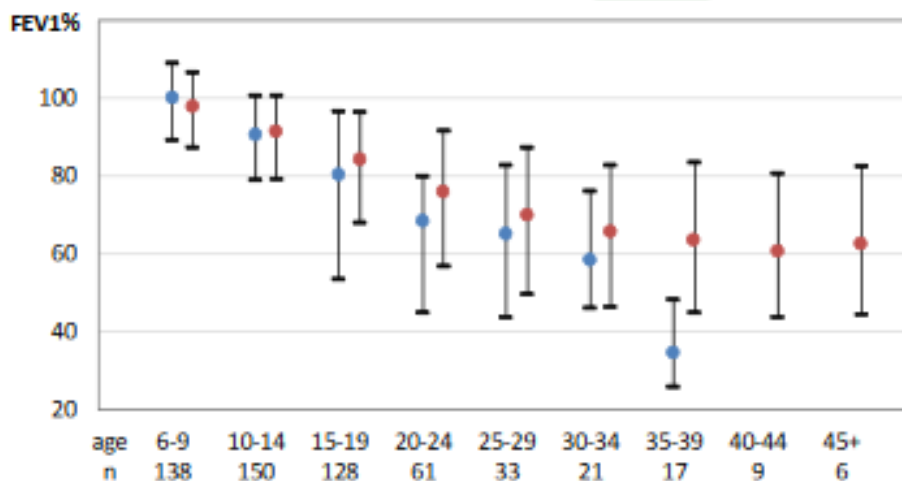
**Wykres 3.**  
Pogorszenie wskaźnika  $FEV_1$  po wystąpieniu zaostrzenia płucnego [28]



Jak już wspomniano, CF charakteryzuje postępujące pogarszanie się czynności płuc. **U małych dzieci wyniki badania spirometrycznego często nie odbiegają od wartości uzyskiwanych przez zdrowych rówieśników.** Prawidłowe wartości wskaźników oddechowych nie świadczą jednak o tym, że u małych dzieci choroba płuc nie występuje. Już od najmłodszych lat u chorych na CF dochodzi do uszkodzeń w drobnych drogach oddechowych, co może być uwidocznione w innych bardziej czułych od badań spirometrycznych metodach oceny funkcji płuc, np. w teście wielokrotnego oddechu [30, 31]. Znaczne pogorszenie czynności płuc widoczne w badaniu spirometrycznym następuje zwykle wśród nastolatków i młodych dorosłych (Wykres 4) [32]. Dynamika spadku wartości ppFEV<sub>1</sub> może się różnić w zależności od genotypu chorego [33–35]. U homozygot F508del, charakteryzujących się cięższym przebiegiem choroby, roczne spadki ppFEV<sub>1</sub> są znacznie wyższe w porównaniu z łagodniejszą postacią choroby występującą u heterozygot F508del/RF (Tabela 6) [25].

#### Wykres 4.

Ocena czynności płuc (ppFEV<sub>1</sub>) w zależności od wieku u chorych na CF w Polsce i Europie, u których nie przeprowadzono przeszczepu płuc (na podstawie danych z rejestru ECFS 2018) [25]



Kropka **niebieska** przedstawia medianę FEV<sub>1</sub> dla populacji Polski, **czerwona** medianę FEV<sub>1</sub> dla reszty populacji (poza Polską) uwzględnionej w rejestrze.

#### Tabela 6.

Roczny spadek ppFEV<sub>1</sub> (%) w zależności od grupy wiekowej i genotypu

Populacja	6–8 lat	9–12 lat	13–17 lat	18–24 lat	≥25 lat
Niezależnie od genotypu [33, 34]	-1,12	-2,39	-2,34	-1,92	-1,45
Homozygoty F508del [35]		-1,32	-2,37	-2,52	-1,86
Heterozygoty F508del/RF [35]		-0,80	-0,57	-1,85	-1,06

Początkowo, u chorych z CF, zmniejszone są tylko wartości przepływów przy małych objętościach płuc i ppFEV<sub>1</sub>. W zaawansowanej chorobie stwierdza się:

- zaburzenia wentylacji typu obturacyjnego ze znacznym rozdęciem płuc;
- zwiększony opór dróg oddechowych;
- cechy nadreaktywności oskrzeli (u około 50% chorych).

Rzadkimi, ale zagrażającymi życiu powikłaniami CF w obrębie układu oddechowego są krwotoki płucne powodowane postępującą nadżerką, która w miarę trwania procesu zapalnego zajmuje sąsiadującą z nią tkankę płucną. Obfite krwiopłucie wymaga niekiedy embolizacji tętnicy lub agresywnej interwencji chirurgicznej wykonanej w trybie pilnym. Innym powikłaniem płucnym jest samoistna odma opłucnowa spowodowana zatkaniem drobnych dróg oddechowych czopami śluzu, które powodują tworzenie się pęcherzy w wyniku odcięcia dróg oddechowych poniżej przeszkody. Pęcherze powodują silny miejscowy ucisk miąższu płucnego ostatecznie pękając do otaczającej je jamy opłucnej. Podobnie jak krwotoki, odma nie stanowi często występującego powikłania jednak wykazuje dużą skłonność do nawrotów [10].

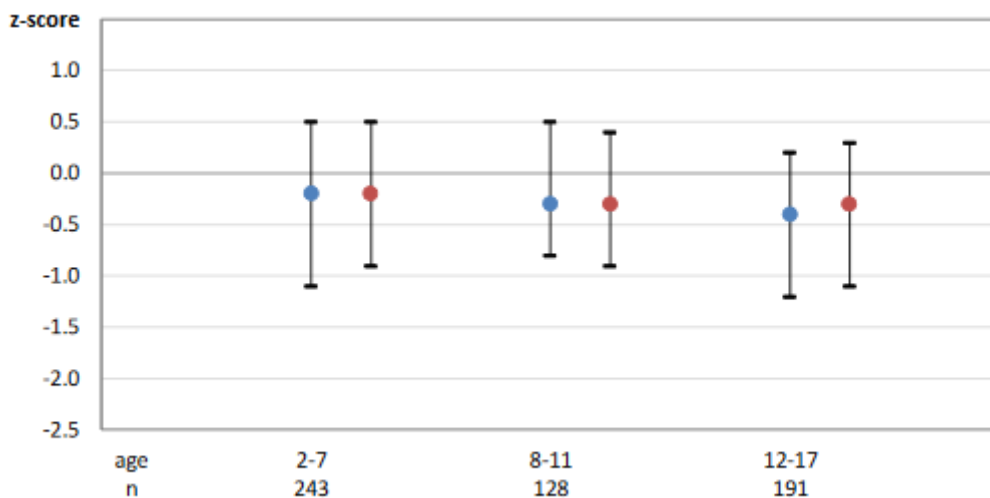
### 2.5.2. Objawy ze strony układu pokarmowego

Kumulacja nieprawidłowej wydzieliny u osób z CF zaburza również funkcjonowanie układu pokarmowego, głównie trzustki, wątroby, pęcherzyka żółciowego, jelit. W obrębie trzustki zagęszczony śluz blokuje przewody, upośledzając dostarczenie enzymów trawiennych do jelit, co prowadzi do zaburzeń procesu trawienia i wchłaniania najważniejszych składników odżywczych jakimi są białka i tłuszcze [4]. U znacznej części chorych, mimo stosowania prawidłowej diety i suplementacji enzymatycznej, występuje niedożywienie, które wymaga interwencji dietetycznej i stosowania odżywek wysokokalorycznych. W pełnoobjawowej postaci CF niedożywiony organizm narażony jest na osłabienie co z kolei zwiększa ryzyko zakażeń w obrębie układu oddechowego. W przypadkach skrajnego niedożywienia, konieczne jest wdrożenie żywienia dojelitowego [14]. Dane przedstawione w rejestrze ECFS z 2018 roku wskazują, że w Polsce dzieci z CF mają niższy średni BMI w porównaniu ze zdrowymi dziećmi w podobnym wieku (Wykres 5). W grupie osób dorosłych niskie BMI ( $<20$  kg/m<sup>2</sup>) dotyczy od około 25% do nawet 70% chorych z CF w zależności od grupy wiekowej i płci (Wykres 6) [32].

Wykazano, że BMI koreluje z FEV<sub>1</sub> zarówno u dzieci, jak i dorosłych z CF. Dzieci z większą masą ciała lub w prawidłowy i niezakłócony sposób zwiększające masę ciała posiadają lepszą krzywą zmiany FEV<sub>1</sub> w czasie [36, 37]. W grupie 9878 pacjentów w wieku 6–20 lat z BMI  $\geq 50$ . percentyla, ppFEV<sub>1</sub> utrzymywała się na poziomie  $\geq 80\%$  [38]. U chorych z CF BMI jest także niezależnym czynnikiem predykcyjnym przeżycia. W badaniu Sharma 2001 u pacjentów z masą ciała wynoszącą co najmniej 85% idealnej masy ciała wskaźnik przeżycia 5-letniego wynosił 84%, z kolei u pacjentów z masą ciała  $<85\%$  idealnej, wskaźnik ten był istotnie statystycznie niższy i wynosił 53% ( $p < 0,0001$ ) [39].

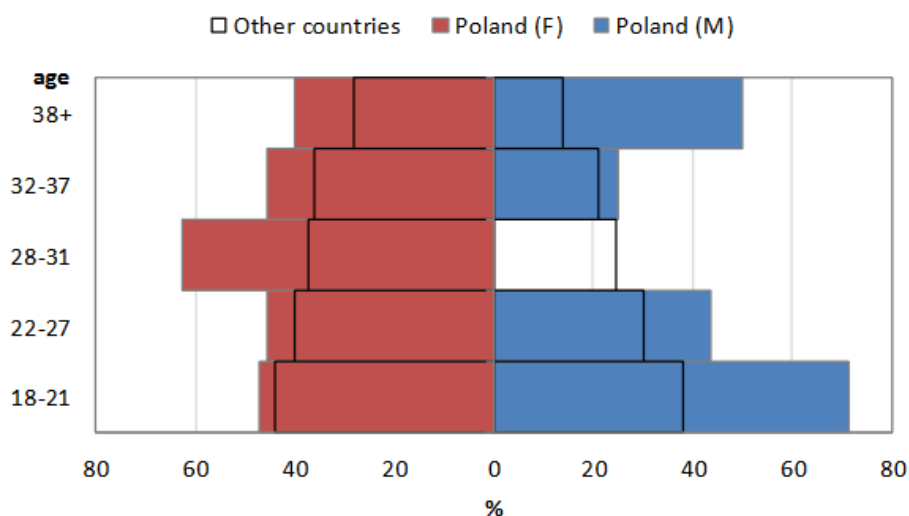


**Wykres 5.**  
**Stan odżywienia dzieci z CF w Polsce w oparciu o BMI z-score (na podstawie danych z rejestru ECFS 2018) [32]**



Kropka **niebieska** przedstawia medianę dla populacji Polski, **czerwona** medianę dla reszty populacji (poza Polską) uwzględnionej w rejestrze. Wynik 0 (z-score) oznacza, że BMI jest równy średniemu BMI osób w tym samym wieku i płci w populacji referencyjnej.

**Wykres 6.**  
**Odsetek dorosłych pacjentów z BMI <20 kg/m<sup>2</sup> [32]**



Istnieje silna korelacja pomiędzy genotypem a fenotypem odnoszącym się do zaburzeń funkcjonowania trzustki. U pacjentów z genotypami charakteryzującymi się całkowitym brakiem lub minimalną funkcją białka CFTR zewnętrzny wydzielnica niewydolność trzustki rozwija się już przed 12 miesiącem życia [11, 40, 41]. U chorych z mutacjami RF, resztkowa funkcja białka CFTR powoduje zachowanie częściowej zewnętrzny wydzielnicy funkcji narządu. Niemniej wraz z postępem choroby, również u tych chorych niewydolność trzustki może być znaczna [22].

U chorych na CF zaburzone funkcjonowanie dotyczy nie tylko trzustki, lecz również pozostałych narządów przewodu pokarmowego. Kumulacja śluzu w jelitach powoduje przerost bakteryjny, co prowadzi do biegunek, wzdęć i utraty masy ciała. U pacjentów z CF poziom markerów zapalnych w jelitach jest zwiększony, obserwuje się ponadto wzrost ryzyka rozwoju chorób zapalnych jelit, w tym choroby Crohna i celiakii. Niemniej najpoważniejszym w skutkach powikłaniem jest niedrożność jelit, która w przypadku niepodjęcia odpowiednio szybkiej interwencji medycznej, może doprowadzić do pęknięcia jelita i posocznicy [42]. Gęsty śluz u chorych z CF blokuje również przewody żółciowe, co prowadzi do stanu zapalnego wątroby, zwłóknienia, marskości i nadciśnienia wrotnego [43].

### 2.5.3. Cukrzyca

Z biegiem czasu u części pacjentów z CF może dojść do rozwoju cukrzycy. Patomechanizm rozwoju cukrzycy w przebiegu CF jest złożony i obejmuje postępujące uszkodzenie komórek wysp trzustkowych, prowadzące zarówno do niedoboru insuliny, jak i glukagonu, oraz zmienną insulinooporność. Dodatkowymi czynnikami sprzyjającymi rozwojowi cukrzycy są konieczność wysokokalorycznej diety, zaburzenia jelitowe, zmieniona motoryka jelit i choroba wątroby. Wysokie poziomy glikemii ułatwiają natomiast kolonizację bakteryjną w płucach. Cukrzyca niekorzystnie wpływa na przebieg choroby oskrzelowo-płucnej i zwiększa ryzyko zgonu, dlatego u wszystkich pacjentów z CF w wieku co najmniej 10 lat zaleca się coroczne badanie przesiewowe w kierunku zaburzeń tolerancji glukozy [4].

Cukrzyca może występować już w okresie niemowlęcym. Częstość jej występowania w przebiegu CF wzrasta wraz z wiekiem i wynosi odpowiednio 5% w grupie wiekowej 10–14 lat, 13% w grupie 15–19 lat oraz 50% w grupie powyżej 40 r.ż. W przebiegu CF wraz z narastającym niedoborem insuliny dochodzi do postępujących zaburzeń tolerancji glukozy – od nieokreślonych zaburzeń przez nieprawidłową tolerancję glukozy aż do jawnej cukrzycy. Początkowo choroba przebiega zwykle z prawidłową glikemią na czczo, zmiany rozwijają się z czasem. Większość pacjentów nie prezentuje objawów klinicznych w czasie rozpoznania. Badania wskazują, że występowanie cukrzycy w CF związane jest z obecnością mutacji klasy I–III na obu allelach (OR = 3,11; 95% CI: [2,77; 3,48]), niewydolnością trzustki (OR = 1,46; 95% CI: [1,39; 1,53]) i płcią żeńską (OR = 1,28; 95% CI: [1,21; 1,34]) [44].

Pacjenci z rozpoznaną chorobą powinni pozostać pod opieką diabetologa doświadczonego w leczeniu cukrzycy oraz CF. Kontrola cukrzycy odgrywa ważną rolę w opiece nad pacjentami CF ze względu na możliwe wyższe ryzyko przewlekłych zakażeń *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* i *Stenotrophomonas maltophilia* względem pacjentów bez cukrzycy. Dodatkowo wskazuje się na większe ryzyko wystąpienia ciężkiej dysfunkcji czynności płuc definiowanej jako ppFEV<sub>1</sub> <40% (OR = 1,82; 95% CI: [1,70; 1,94]) oraz znacznego niedożywienia [4, 44].

## 2.5.4. Inne powikłania w przebiegu CF

W przebiegu CF dochodzi również do zaburzeń funkcjonowania innych narządów. U większości mężczyzn występuje azoospermia spowodowana wrodzonym obustronnym brakiem nasieniowodów. Ponadto występuje atrofia lub aplazja pęcherzyków nasiennych oraz ogona, trzonu i przewodu najądrza. U chorych na CF z biegiem czasu dochodzi również do zaburzeń gęstości masy kostnej będących wynikiem choroby oskrzelowo-płucnej, niedożywienia i niedoborów witamin i minerałów, obniżenia stężenia hormonów płciowych oraz terapii glikokortykosteroidami [13].

Najczęściej występujące powikłania CF wraz z częstością ich występowania przedstawiono poniżej (Tabela 7).

**Tabela 7.**  
**Najczęstsze powikłania w przebiegu CF [2]**

	Rodzaj powikłania	Częstość występowania
<b>Powikłania ze strony układu oddechowego</b>	Niedodma	~5%
	Odma opłucnowa	<20%
	Krwioplucie	>50%
	Alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna	<15%
	Nadciśnienie płucne	W zaawansowanej chorobie
<b>Powikłania ze strony innych narządów</b>	Przerost i przeciążenie prawej komory serca	50–70%
	Cukrzyca	13% w 20 r.ż. / 50% w 30 r.ż.
	Kamica lub zapalenie dróg żółciowych	5-15%
	Stłuszczenie wątroby	30–60%
	Marskość wątroby	5–10%
	Ostre zapalenie trzustki	1%
	Zespół niedrożności dystalnego odcinka jelita	5–30%
	Refluks żołądkowo-przelykowy	25%
	Osteoartropatia przerostowa	~15% dorosłych
	Osteopenia	50–75%
	Osteoporoza	20–25%
	Upośledzenie płodności / bezpłodność kobiet	28–83% / ~20%
	Upośledzenie płodności mężczyzn (azoospermia)	95–99%
	Zaburzenia czynności nerek	bd

## 2.6. Rokowanie

Przebieg CF jest niejednakowy – u części pacjentów choroba prowadzi do zgonu już w pierwszych dniach życia wskutek powikłań niedrożności smółkowej lub ciężkiej niewydolności oddechowej.

W innych przypadkach pierwsze objawy choroby pojawiają się dopiero po upływie 10–20 lat i tylko w niewielkim stopniu powodują skrócenie życia. Najczęściej jednak występuje powoli postępująca destrukcja oskrzeli z zajęciem miąższu płuc prowadząc do niewydolności oddechowej powodującej przedwczesny zgon [2].

W oparciu o dane chorych na CF ze Stanów Zjednoczonych w 2001 roku opublikowano model pozwalający oszacować 5-letnie przeżycie chorych na CF z uwzględnieniem czynników prognostycznych. Model zweryfikowano w 2011 roku wykorzystując dane z włoskich ośrodków klinicznych specjalizujących się leczeniem CF oraz ponownie przez autorów oryginalnej pracy w 2015 r. Do czynników zwiększających prawdopodobieństwo przeżycia niezmiennie zalicza się:

- wyższą FEV<sub>1</sub>;
- większą masę ciała dostosowaną do wieku;
- wydolność trzustki;
- infekcje *Staphylococcus aureus*.

Za czynniki zmniejszające prawdopodobieństwo przeżycia uznaje się:

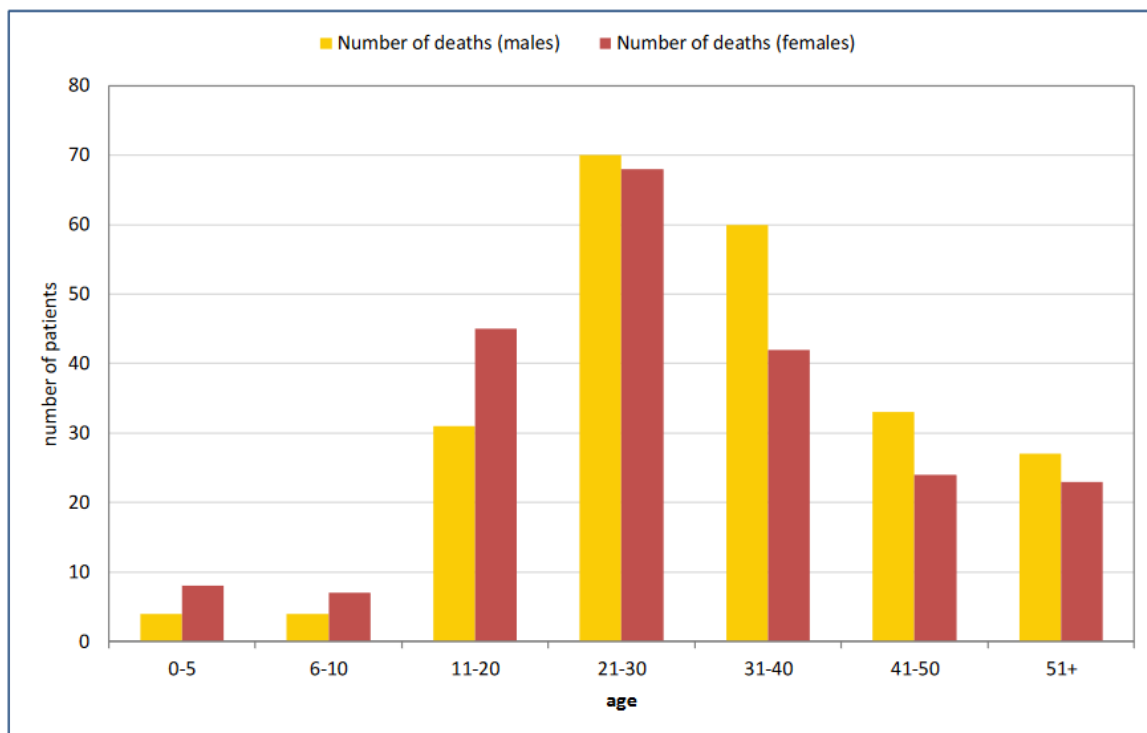
- wiek;
- płeć żeńską;
- cukrzycę;
- infekcje *Burkholderia cepacia*;
- większą liczbę zaostrzeń oskrzelowo-płucnych [45–47].

Obecnie w Polsce mediana wieku w momencie zgonu pacjenta ze zdiagnozowaną CF wynosi 24 lata [14]. Dla porównania dane pochodzące z rejestrów CF w Wielkiej Brytanii, Stanów Zjednoczonych i Kanady wskazują, że mediana ta jest wyższa i wynosi 31–33 lat (Tabela 8). Zgodnie z danymi z europejskiego rejestru osób chorych na CF z 2018 (ECFS), w Europie największy odsetek chorych umiera między 21. a 31. rokiem życia (Wykres 7) [25]. Odsetek pacjentów dorosłych w polskiej populacji chorych jest znacznie niższy niż w krajach europejskich, Stanach Zjednoczonych, Kanadzie czy Australii (Wykres 8). Liczba chorych powyżej 40 r.ż. w Polsce stanowi zaledwie 0,97% populacji w porównaniu do 4,4% we Francji i 7% w Wielkiej Brytanii [14].

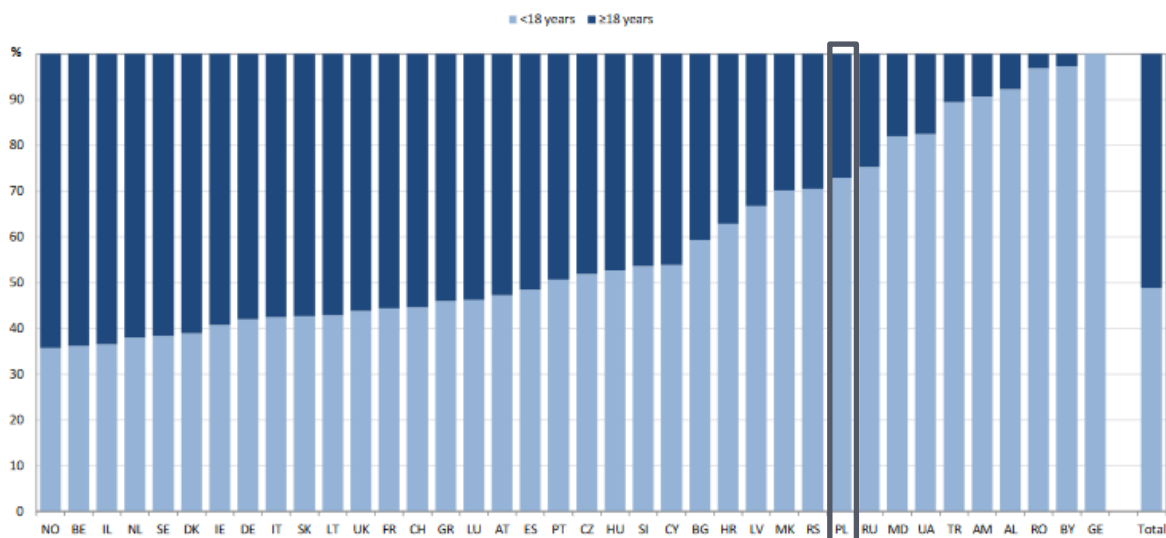
**Tabela 8.**  
**Mediana przeżycia osób z CF w Polsce i wybranych krajach**

	Polska (2016) [14]	Wielka Brytania (2018) [24]	Stany Zjednoczone (2018) [48]	Kanada (2018) [49]
<b>Mediana wieku w chwili zgonu [lata]</b>	24	32	31	33

**Wykres 7.**  
**Wiek w chwili zgonu chorych z CF (dane z raportu ECFS z 2018 roku) [25]**



**Wykres 8.**  
**Odsetek dorosłych w populacji chorych na CF (stan na 31 grudnia 2018) [25]**



Najczęstszą przyczynę zgonu stanowi niewydolność oddechowa (Tabela 10), dlatego wskaźniki czynnościowe układu oddechowego (zwłaszcza  $FEV_1$ ) mają obecnie największą wartość rokowniczą. Do niedawna połowa chorych z  $FEV_1 < 30\%$  lub  $PaCO_2 > 50$  mm Hg /  $PaO_2 < 55$  mm Hg umierała w ciągu 2 lat [2]. Na podstawie modelu opracowanego w pracy Liou 2001 oszacowano, że spadek

ppFEV<sub>1</sub> o 1% przyczynia się do wzrostu 5-letniego ryzyka zgonu o 4% [46]. Zależność ta została potwierdzona w innych modelach i badaniach (Tabela 9).

**Tabela 9.**  
Ocena zależności pomiędzy ppFEV<sub>1</sub> a śmiertelnością u pacjentów z CF

Parametr	OR/HR [95% CI]	Badanie
5% spadek ppFEV <sub>1</sub>	HR = 1,35 [1,24; 1,48]	Desai 2018 [50]
Roczny spadek ppFEV <sub>1</sub>	HR = 1,25 [1,04; 1,52]	Texereau 2006 [51]
ppFEV <sub>1</sub> 30–60% w porównaniu z ppFEV <sub>1</sub> $\geq 60\%$	OR = 4,97 [2,53; 9,74]	Nkam 2017 [52]
ppFEV <sub>1</sub> <30% w porównaniu z ppFEV <sub>1</sub> $\geq 60\%$	OR = 19,91 [9,79; 40,49]	Nkam 2017 [52]

**Tabela 10.**  
Przyny zgonu u chorych z CF

Przyczyny zgonu	Rejestr ECFS [25]	Wielka Brytania (2018) [24]	Stany Zjednoczone (2018) [48]	Kanada (2018) [49]
Oddechowe / sercowo-oddechowe	66%	73%	59%	49%
Związane z przeszczepem	8%	8%	17%	bd
Choroby wątroby / niewydolność wątroby	3%	2%	3%	bd
Samobójstwo	1%	1%	2%	bd
Nieznane	7%	4%	6%	bd
Inne	14%	11%	12%	bd

## 2.7. Leczenie

Podstawowe znaczenie w terapii CF ma systematyczne przewlekłe leczenie wielokierunkowe obejmujące zarówno leczenie objawowe, jak i przyczynowe, prowadzone przez wielodyscyplinarny zespół w ośrodku specjalistycznym. Terapia CF powinna być wprowadzona w momencie rozpoznania, modyfikowana na każdym etapie choroby i kontynuowana do końca życia. Tylko takie postępowanie może spowolnić postęp choroby i zapobiec jej powikłaniom [4, 53].

Każdy pacjent wymaga indywidualnego podejścia, które powinno obejmować:

- profilaktykę i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej;
- leczenie żywieniowe i terapię zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki;
- leczenie zmian zlokalizowanych w zatokach przynosowych;
- leczenie chorób towarzyszących oraz powikłań CF [4].

Do najważniejszych celów leczenia chorych na CF należą wydłużenie czasu przeżycia i poprawa jego jakości [4]. Objawy CF pojawiają się bardzo wcześnie, a przewlekły charakter choroby powoduje, że pacjenci oraz ich opiekunowie muszą dostosować się do swojej, niekiedy bardzo trudnej sytuacji. Z uwagi na ciągle wydłużające się oczekiwane przeżycie pacjentów z CF, nacisk na optymalizację

jakości życia staje się coraz ważniejszy. Jak niejednokrotnie wykazano, największy wpływ na jakość życia zarówno u dzieci jak i dorosłych mają ppFEV<sub>1</sub> oraz liczba i ciężkość zaostrzeń oskrzelowo-płucnych [54]. Dlatego te dwa wymienione parametry powinny być przede wszystkim brane pod uwagę w doborze terapii przez lekarza oraz przy opracowywaniu nowych opcji terapeutycznych.

Terapia CF obejmuje leczenie farmakologiczne, jak również fizjoterapię, rehabilitację oraz właściwe postępowanie dietetyczne (Tabela 11). W schyłkowym stadium choroby płuc lub wątroby u chorych, u których wyczerpano możliwości leczenia zachowawczego, a którzy spełniają kryteria kwalifikacyjne, przeprowadza się przeszczep narządu. Przeszczepienie płuc nie jest metodą prowadzącą do wyleczenia i obarczone jest licznymi powikłaniami, może natomiast przyczynić się do wydłużenia przeżycia [4]. Zgodnie z danymi ISHLT (*International Society for Lung and Heart Transplantation*) mediana przeżycia osób z CF operowanych w latach 1992–2017 wynosi 9,9 roku w przypadku dorosłych i 5,6 roku w przypadku dzieci [55, 56].

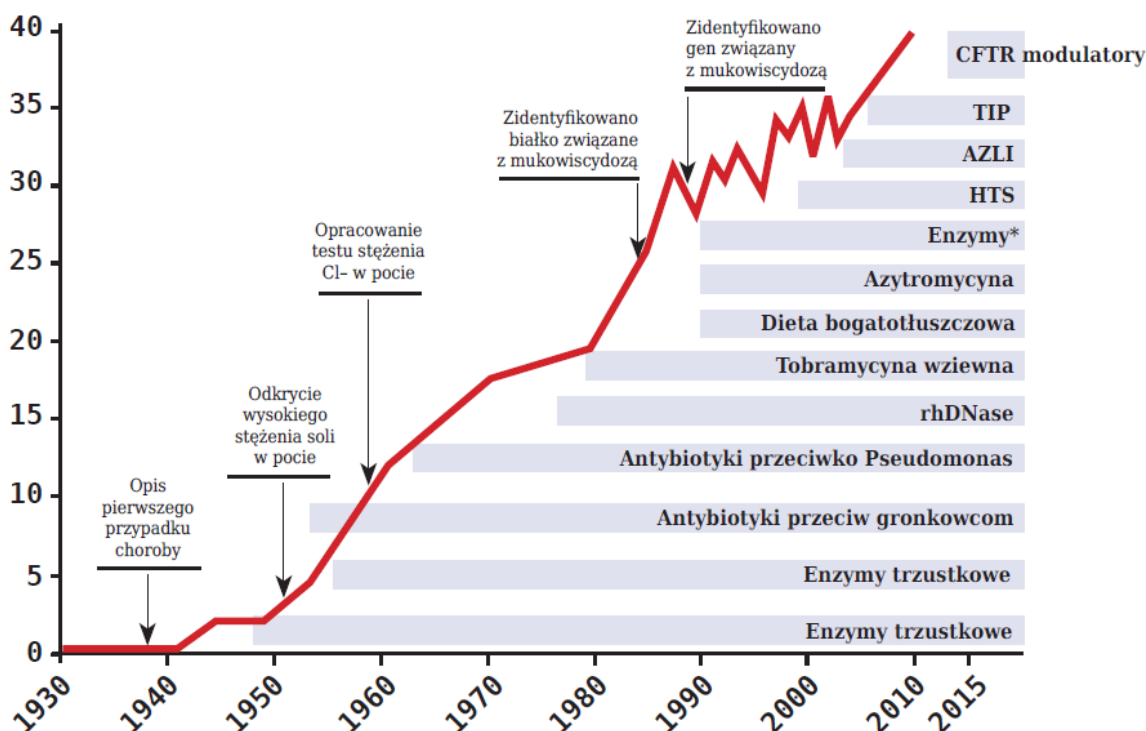
**Tabela 11.**  
**Ogólne postępowanie terapeutyczne u pacjentów z CF [4, 13]**

Leczenie choroby oskrzelowo-płucnej	Leczenie żywieniowe i niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki	Leczenie chorób towarzyszących i powikłań
<p><b>Fizjoterapia</b> → ułatwienie oczyszczania dróg oddechowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• drenaż ułożeniowy wspomagany oklepywaniem lub wibracją klatki piersiowej,</li> <li>• techniki efektywnego kaszlu i stosowanie prostego sprzętu pomocniczego.</li> <li>• wysiłek fizyczny (z wyjątkiem pacjentów z najbardziej zaawansowanymi zmianami)</li> </ul> <p><b>Antybiotykoterapia wziewna</b> → zmniejszenie częstości zaostrzeń, eradykacja pierwszorazowego zakażenia, opóźnienie lub zapobieganie przewlekłemu zakażeniu <i>P.aeruginosa</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tobramycyna</li> <li>• aztreonam</li> <li>• kolistyna</li> </ul> <p><b>Intensywna antybiotykoterapia</b> → profilaktyka zakażeń, próba eradykacji pierwszorazowych zakażeń, leczenie zaostrzeń zmian oskrzelowo-płucnych</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wysokie dawki antybiotyków (podawanych doustnie, dożylnie, wziewnie)</li> </ul> <p><b>Leki przeciwzapalne</b> → poprawa czynności płuc oraz zmniejszenie częstości zaostrzeń oskrzelowo-płucnych</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• makrolidy (azytromycyna)</li> <li>• glikokortykosteroidy</li> <li>• niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)</li> </ul> <p><b>Mukolityki i leki poprawiające klirens śluzowo-rzęskowy</b> → zmniejszenie lepkości wydzieliny i ułatwienie jej odkrztuszenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dornaza alfa</li> <li>• hipertoniczny (3-7%) roztwór NaCl</li> </ul> <p><b>Leki rozszerzające oskrzela</b> → zapobieganie / leczenie obturacji oskrzeli</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• β-2-mimetyki</li> </ul> <p><b>Leczenie przeciwgrzybicze</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• itraconazol</li> <li>• worikonazol</li> <li>• amfoterycyna</li> </ul>	<p><b>Dieta</b> → utrzymanie prawidłowego stanu odżywienia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dieta bogatobiałkowa, bogatotłuszczowa (35–40% kalorii z tłuszczów) i wysokokaloryczna (130–150% normalnego zapotrzebowania), dodatkowo wzbogacona preparatami enzymatycznymi oraz witaminami [2].</li> <li>• podawanie wysokokalorycznych odżywek (np. Nutridrink, Fortimel Max), których skład jest dostosowany do wieku i preferencji pacjenta, w przypadku trudności z pokryciem zapotrzebowania kalorycznego wyłącznie dietą (dotyczy większości pacjentów)</li> </ul> <p><b>Żywnienie enteralne</b> → umożliwiałoby przyrost masy ciała, poprawę stanu odżywienia i przebiegu choroby oskrzelowo-płucnej u chorych, u których stosowanie metod zachowawczych nie przynosi rezultatu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• żywnienie za pomocą zgłębnika nosowo-żołądkowego lub gastrostomii</li> </ul> <p><b>Substytucja enzymów trzustkowych</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>enzymy trzustkowe</b> – podawane do każdego posiłku w dawce dobranej indywidualnie</li> </ul> <p><b>Substytucja witamin i minerałów</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• suplementacja witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E, K) → Suplementacja witaminy D zmniejsza ryzyko zaburzeń gospodarki wapniowej, które mogą prowadzić do osteopenii i osteoporozy. Witaminę K stosuje się u chorych z zaburzeniami czynności wątroby, zwłaszcza w przypadku krwawienia lub w celu skorygowania zbyt długiego czasu protrombinowego [2].</li> <li>• suplementacja chlorku sodu, wapnia, żelaza, cynku seleniu.</li> </ul>	<p><b>Niedrożność smółkowa</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• resekcja fragmentu jelita krętego z wyłonieniem stomii, z czasem odtworzenie ciągłości jelit</li> </ul> <p><b>Cukrzyca</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• insulinoterapia dostosowana do postępowania żywieniowego w CF</li> </ul> <p><b>Choroby wątroby</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• podawanie kwasu ursodeoksycholowego</li> <li>• poprawa stanu odżywienia</li> </ul> <p><b>Zespół dystalnej niedrożności jelit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prawidłowe nawodnienie</li> <li>• prawidłowe spożycie soli kuchennej lub roztworu 10% NaCl</li> <li>• acetylocysteina</li> <li>• doustne leki przeczyszczające</li> <li>• wlewki doodbytnicze płynów wieloelektrolitowych lub hiperosmolarnych środków kontrastowych</li> <li>• prawidłowe dawkowanie enzymów trzustkowych</li> <li>• odpowiednia podaż błonna w diecie</li> </ul> <p><b>Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych i polipowość nosa i zatok</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• płukanie jam nosowych roztworami izo- i hipertonicznymi NaCl z dodatkiem wodorowęglanu sodu, siarczanu potasu i innych jonów</li> <li>• leki miejscowe – glikokortykosteroidy donosowe</li> <li>• antybiotyki (kolistyna, tobramycyna) w roztworach do płukania jam nosa lub w nebulizacji zatok w przypadku przewlekłego zakażenia <i>Pseudomonas aeruginosa</i></li> <li>• dornaza alfa w nebulizacji zatok</li> <li>• antybiotykoterapia doustna przez 3–6 tygodni w zaostrzeniach objawów klinicznych</li> <li>• leczenie chirurgiczne w przypadku niepowodzenia leczenia zachowawczego</li> </ul>



Od chwili opisanego pierwszego przypadku choroby nastąpił niewątpliwie postęp dotyczący postępowania terapeutycznego. Przyczyniło się to do znacznego stopniowego wydłużania życia chorych na CF, którzy jeszcze w drugiej połowie ubiegłego stulecia nie dożywali dorosłości (Rysunek 6).

**Rysunek 6.**  
**Wpływ wprowadzania nowych terapii na oczekiwaną długość życia chorych z CF [14]**



HTS – hipertoniczny roztwór soli; AZLI – Aztreonam w postaci proszku do inhalacji; TIP – tobramycyna w postaci proszku do inhalacji (ang. *tobramycin inhalation powder*) \* - enzymy trzustkowe dojelitowe.

Do niedawna strategie terapeutyczne w CF opierały się wyłącznie na leczeniu objawowym – zachowawczym, stosowanym w zależności od indywidualnych i aktualnych potrzeb pacjenta (tzw. najlepsza terapia wspomagająca). Przełomem w terapii CF było zarejestrowanie w 2012 roku pierwszego leku działającego na przyczynę choroby. Leki przyczynowe w CF wpływają na proces formowania i pracy białek CFTR. Leki te nie należą do kategorii terapii genetycznej, gdyż nie naprawiają wady genetycznej, są zaś modulatorami CFTR. Modulatory zatwierdzone do użytku klinicznego obejmują potencjatory i korektory. Potencjatory zwiększają funkcję białka na powierzchni komórki, podczas gdy korektory ułatwiają formowanie prawidłowej struktury przestrzennej białka CFTR i przez to zwiększają dostarczanie białka na powierzchnię komórki [57, 58].

Pierwszym zarejestrowanym modulatorem CFTR był **iwakaftor (IVA)**. Lek ten zaklasyfikowany jako potencjator CFTR, został zarejestrowany w populacji chorych z mutacjami należącymi do klasy III, mutacjami bramkującymi [59]. Mutacje te występują u niewielkiego odsetka pacjentów, w Polsce leczenie mogłoby dotyczyć jedynie około 10 pacjentów [60]. W 2015 roku na terenie Unii Europejskiej

został zarejestrowany kolejny lek z grupy modulatorów CFTR – **lumakaftor (LUM)**. Lek ten jest korektorem CFTR i stosowany jest w połączeniu z IVA. Wskazania dla LUM/IVA obejmują populację z najczęściej występującą mutacją F508del występującą na obu allelach. Trzeci lek z grupy modulatorów CFTR – **tezakaftor (TEZ)** – został zarejestrowany w połączeniu z IVA w 2018 roku w populacji dzieci (≥ 12 r.ż.) i dorosłych będących homozygotami F508del i heterozygotami posiadającymi allel F508del i jedną z 14 innych mutacji resztkowych genu CFTR, w 2020 r. wskazanie zostało poszerzone o populację dzieci w wieku od 6 lat. W ostatnim czasie, w sierpniu 2020 roku, na terenie Unii Europejskiej zarejestrowany został z kolei trójskładnikowy modulator CFTR, zawierający **eleksakaftor (ELE)**, TEZ i IVA (Tabela 12) [61].

**Tabela 12.**  
**Zarejestrowane na terenie Unii Europejskiej modulatory białka CFTR**

Substancja czynna (nazwa handlowa)	Data rejestracji na terenie UE	Zarejestrowane wskazanie
<b>IVA (Kalydeco) [59]</b>	23. 07. 2012 r.	<p><u>Tabletki</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W monoterapii u dorosłych, młodzieży i dzieci z CF w wieku 6 lat i starszych oraz o masie ciała 25 kg i większej, z mutacją R117H genu CFTR lub jedną z następujących mutacji bramkowania (klasy III) genu CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R</li> <li>• W schemacie leczenia skojarzonego z tabletkami zawierającymi TEZ i IVA w leczeniu dorosłych i młodzieży chorych na CF w wieku 6 lat i starszych, którzy są homozygotami pod względem mutacji F508del lub którzy są heterozygotami pod względem mutacji F508del i mają 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</li> <li>• W schemacie leczenia skojarzonego z tabletkami zawierającymi IVA, TEZ i ELE w leczeniu dorosłych i młodzieży z mukowiscydozą w wieku 12 lat i starszych, którzy są homozygotami pod względem mutacji F508del lub którzy są heterozygotami dla F508del w genie CFTR z mutacją warunkującą minimalną funkcję CFTR (MF)</li> </ul> <p><u>Granulat:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niemowlęta ≥4 mies., małe dzieci i dzieci z CF o masie ciała 5–25 kg, z mutacją R117H genu CFTR lub jedną z następujących mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R.</li> </ul>
<b>LUM/IVA (Orkambi) [62]</b>	19. 11. 2015 r.	<p><u>Tabletki</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci w wieku ≥6 lat z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR</li> </ul> <p><u>Granulat</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dzieci w wieku ≥2 lat z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR</li> </ul>
<b>TEZ/IVA (Symkevi) [63]</b>	31. 10. 2018 r. <sup>a</sup> 25. 11. 2020 r. <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorośli i dzieci z CF w wieku ≥6 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del lub którzy są heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i mają 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.</li> </ul>
<b>ELE/TEZ/IVA (Kaftrio) [61]</b>	21. 08. 2020 r.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W schemacie leczenia skojarzonego z IVA w dawce 150mg w postaci tabletek w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR z minimalną wartością funkcji (MF).</li> </ul>

a) Pierwsza rejestracja; b) Poszerzenie wskazań rejestracyjnych o dzieci w wieku 6–11 lat.

W badaniach klinicznych wykazano, że terapia modulatorami CFTR przyczynia się do modyfikowania przebiegu choroby poprzez spowolnienie pogorszenia funkcji płuc, zmniejszenie częstości zaostrzeń choroby i poprawę stanu odżywienia, które są niezależnymi predyktorami przeżycia w CF [64]. Potencjał modulatorów CFTR został dostrzeżony przez międzynarodowe towarzystwa naukowe zajmujące się tematyką CF i uwzględniły je w aktualnych wytycznych praktyki klinicznej, jako

standardowa terapia chorych na CF [53, 65–67]. Leczenie niektórymi modulatorami CFTR jest finansowane ze środków publicznych w wielu krajach, w tym w krajach europejskich [14]. W Polsce, od stycznia 2021 r., nieliczna grupa chorych na CF ma dostęp do terapii IVA (produkt Kalydeco), niemniej większość pacjentów z CF jest wciąż pozbawiona dostępu do tych nowoczesnych i skutecznych terapii.

## 2.8. Obciążenie chorobą

Znaczna część opieki nad pacjentami z CF odbywa się w warunkach domowych. Biorąc pod uwagę liczne interwencje jakie stosują pacjenci, świadczenie tej opieki może być uciążliwe zarówno dla pacjentów, jak i opiekunów [14].

Codzienna fizjoterapia układu oddechowego jest bardzo czasochłonna oraz wymaga zastosowania drogiego sprzętu rehabilitacyjnego. Codzienne zabiegi (inhalacje, nebulizacje oraz techniki oczyszczania dróg oddechowych) w stadium zaawansowanym u dorosłych zajmują około 108 minut oraz 74 minuty u dzieci w wieku 10–16 lat [68, 69]. Zabiegi te wymagają dużego zdyscyplinowania zarówno dzieci, jak i opiekunów i dostosowania planu dnia do ich regularnego przeprowadzania (nawet kilka razy w ciągu dnia) [70]. Także przygotowanie odpowiednio zbilansowanych posiłków nakłada na osobę je przygotowującą dodatkowe obowiązki. Dojazdy do specjalistycznych ośrodków oraz pozyskiwanie i opłacanie odpowiedniej farmakoterapii i innych środków niezbędnych do opieki nad chorym na CF pochłaniają czas i znacznie obciążają finansowo rodzinę chorego [71]. Ograniczony dostęp do refundowanych leków i środków spożywczych specjalnego przeznaczenia dietetycznego powoduje, że rodziny chorych są obciążone dużymi kosztami, często zmuszając je do pozyskiwania środków na leczenie z instytucji dobroczynnych. Potrzeba zapewnienia dziecku opieki podczas leczenia generuje dodatkowo pośrednie koszty społeczne wynikające z konieczności rezygnacji z pracy jednego z rodziców lub częstej absencji w pracy. W badaniu przeprowadzonym wśród rodziców dzieci chorych na CF 75% ankietowanych odpowiedziało, że byli zmuszeni zredukować liczbę godzin pracy lub całkowicie zrezygnować z pracy ze względu na konieczność opieki nad dzieckiem. W tym samym badaniu opiekunowie zadeklarowali, że opieka nad dzieckiem średnio zajmuje około 4,7 godzin dziennie, a w przypadku wystąpienia zaostrzenia czas ten wzrasta do 6,1 godzin [72]. Roczne, przeciętne koszty opieki nad osobą z CF w Polsce, w latach 2010–2011, zostały oszacowane na blisko 109 tys. złotych, z czego koszty bezpośrednie (medyczne i niemiedyczne) wynosiły około 20 tys. Pozostała kwota obejmowała koszty pośrednie związane z opieką nad dzieckiem i związaną z nią utratą czasu pracy [14].

CF niesie za sobą poważne konsekwencje psychospołeczne, zarówno dla chorego, jak i jego otoczenia. Należy do nich m.in. obciążenie psychiczne, prowadzące do stanów depresyjnych i innych zaburzeń psychicznych, niepełnosprawność oraz związane z nią ograniczenia, rozpad rodzin, zagrożenie wykluczeniem społecznym. Jedną z istotnych konsekwencji choroby jest zjawisko pauperyzacji rodzin [14].

Wyniki wielu badań wskazują na zwiększoną częstość depresji wśród chorych na CF [73, 74]. Depresja dotyka nie tylko chorego, lecz również jego opiekunów. W badaniu Quittner 2014, przeprowadzonym wśród 4102 rodziców dzieci z CF, objawy depresji stwierdzono u 37% matek i 31% ojców, ponadto 48% matek i 36% ojców raportowało niepokój. Wyniki te wskazują na 2 do 3 razy większą częstość występowania objawów depresji i niepokoju w porównaniu z populacją ogólną [73].

## 2.9. Epidemiologia

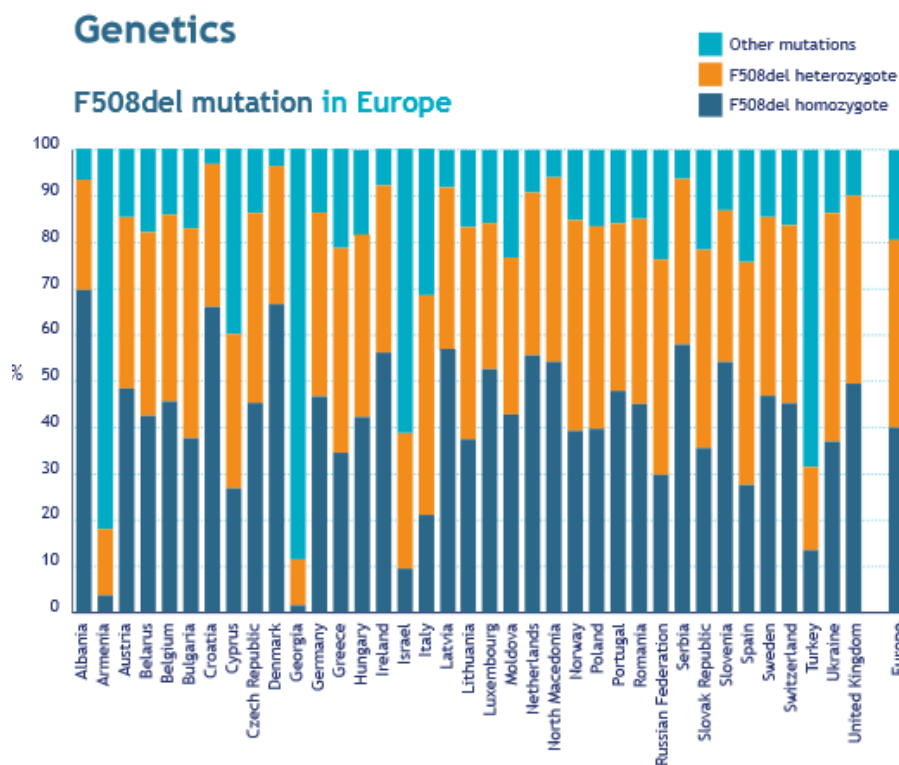
### Dane światowe

Według WHO częstość występowania CF na świecie jest różna. W krajach Unii Europejskiej szacuje się, że chorobę diagnozuje się u 1 dziecka na 2000–3000 nowo urodzonych. W Stanach Zjednoczonych częstość wynosi 1:3500 urodzeń, natomiast dowody zebrane w populacji azjatyckiej wskazują, że choroba w tej populacji występuje rzadko [75].

Najbardziej kompleksowa wiedza dotycząca pacjentów z CF na terenie krajów europejskich pochodzi z rejestru prowadzonego przez Europejskie Towarzystwo Mukowiscydozy (ECFS, *European Cystic Fibrosis Society*). Rejestr ten obejmuje ponad 49 tys. chorych z 38 krajów (w tym Polski) i dostarcza danych aktualnych na 2018 rok [25].

Najczęściej występującą mutacją u chorych z CF jest F508del, którą wykrywa się u ponad 80% chorych na CF w Europie. U około 40% osób mutacja ta występuje na obu allelach (homozygoty F508del), a u 41% tylko na jednym allelu (heterozygoty F508del) (Wykres 9) [25].

**Wykres 9.**  
**Częstość mutacji F508del w populacji europejskiej [25]**



### Dane polskie

Do końca 2012 roku źródłem danych na temat populacji chorych na CF był Polski Rejestr Mukowiscydozy obejmujący około 1552 żyjących chorych. W raporcie przygotowanym w 2019 roku na podstawie wspomnianego rejestru, wyników badania przesiewowego noworodków (prowadzonego od 2009 roku) oraz wyników badań ankietowych i opinii ekspertów pozyskanych w ramach Audytu ośrodków leczenia CF, **wielkość populacji chorych w Polsce oszacowano na blisko 2400 osób** [14]. W raporcie ECFS z 2018 roku uwzględniono dane 917 pacjentów z 9 ośrodków z Polski, co zgodnie z informacjami zawartymi w dokumencie stanowi >60% populacji chorych na CF [25]. Na tej podstawie szacuje się, że liczba pacjentów w Polsce może być jednak niższa. [REDACTED]

[REDACTED] [76]. Z kolei dane udostępnione przez NFZ na potrzeby wcześniejszych analiz AOTMiT wskazują, że w 2018 roku – kod rozpoznania ICD-10: E-84 (mukowiscydoza) zaraportowano dla 2028 osób ≥6 r.ż., jednocześnie dane z lat 2014–2018 wskazują tylko niewielkie wahnięcia tej liczby chorych w czasie [77].

Polska charakteryzuje się stosunkowo skutecznym sposobem identyfikacji chorych w związku z prowadzoną u wszystkich noworodków przesiewową diagnostyką CF. Na podstawie danych jakie dostarcza ten program przyjmuje się, że **częstość narodzin dzieci chorych na CF w Polsce wynosi**

**1 na 5750 urodzeń**, co znaczy, że rocznie diagnozuje się około 70–80 nowych przypadków wśród najmłodszych [14].

Zgodnie z danymi z rejestru ECFS około **80% pacjentów posiada mutację F508del** na co najmniej jednym allelu, połowę z nich stanowią homozygoty F508del. W badaniach Sobczyńska-Tomaszewska 2013 [78] i Ziętkiewicz 2014 [79] raportowano częstość występowania poszczególnych mutacji u pacjentów z CF w Polsce. W pracy Sobczyńska-Tomaszewska 2013 przedstawiono wyniki badań genetycznych przeprowadzonych w ramach badań przesiewowych na CF noworodków urodzonych w latach 2006–2010 w Polsce. Na 442 przebadane allele u osób z CF w 62% stwierdzono mutację F508del, pozostałe mutacje, których wystąpienie jest warunkiem kwalifikacji do terapii TEZ/IVA + IVA raportowano z częstością 3,7% przebadanych alleli [78]. Mutacja F508del na obu allelach (homozygoty) występowała u 90 z 221 pacjentów (41%). Z kolei na podstawie danych z pracy Ziętkiewicz 2014, obejmującej 738 pacjentów z klinicznie potwierdzoną CF, częstość mutacji innych niż F508del w populacji polskiej, warunkujących kwalifikację do przedmiotowej terapii, stwierdza się w przypadku 4,95% alleli (Tabela 13) [79].

**Tabela 13.**  
Częstość występowania wybranych mutacji w populacji pacjentów z CF (% alleli) – dane literaturowe

Mutacja	Sobczyńska-Tomaszewska 2013 [78]	Ziętkiewicz 2014 [79]
F508del	62,4%	54,5%
3849+10kbC→T	3,0%	3,93%
3272-26A→G	0,7%	0,61%
R117C	-	0,14%
711+3A→G	-	0,14%
R352Q	-	0,07%
D1152H	-	0,07%
2789+5G→A	-	0,00%
A455E	-	0,00%
P67L	-	-
L206W	-	-
D579G	-	-
S945L	-	-
S977F	-	-
R1070W	-	-
<b>Razem wyróżnione poza F508del (suma opisanych)</b>	<b>3,70%</b>	<b>4,95%</b>

Na pomarańczowo zaznaczono mutacje resztkowe CFTR wymienione we wskazaniach do stosowania produktu Symkevi na terenie UE

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe obliczenia dotyczące wielkości populacji docelowej przedstawiono w ramach analizy wpływu na budżet (BIA), stanowiącej integralną część niniejszego opracowania HTA [80].

### 3. Analiza wytycznych

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu pacjentów chorych na CF oraz wskazania miejsca modulatorów CFTR (szczególnie preparatu Symkevi® w skojarzeniu z IVA) w postępowaniu terapeutycznym w przedmiotowej populacji przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych oraz agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 11 aktualnych opracowań, zawierających rekomendacje terapeutyczne w omawianym problemie zdrowotnym. Przedstawiono również stanowisko Interdyscyplinarnej Grupy Roboczej ds. Leczenia CF Czeskiego Stowarzyszenia Medycznego (dane od Zamawiającego).

**Tabela 14.**  
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu CF

Nazwa towarzystwa/ organizacji	Data	Analizowany obszar	Ref.
<b>Wytyczne polskie</b>			
<b>Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy (PTM)</b>	2019	Zasady rozpoznawania i leczenia CF (podsumowanie wytycznych ECFS 2018 z komentarzami odnoszącymi się do praktyki klinicznej w Polsce)	[81]
<b>KOMPASS</b>	2017	Rekomendacje postępowania w CF dla lekarzy POZ	[4, 13]
<b>Wytyczne zagraniczne</b>			
<b>NICE</b>	2017 / 2018	Rekomendacje dotyczące diagnostyki i schematu postępowania w leczeniu CF; standardy jakości w opiece nad pacjentem z CF	[82, 83]
<b>Cystic Fibrosis Foundation (CFF)</b>	2013 / 2018	Rekomendacje dotyczące diagnostyki i schematu postępowania w leczeniu CF w tym terapii modulatorami białka CFTR	[65, 84]
<b>European Cystic Fibrosis Society (ECFS)</b>	2014 / 2018	Rekomendacje dotyczące diagnostyki i schematu postępowania w leczeniu CF w tym terapii modulatorami białka CFTR	[53, 66]
<b>Interdyscyplinarna Grupa Robocza ds. Leczenia CF (IWGCF) Czeskiego Stowarzyszenia Medycznego</b>	2019	Stanowisko w sprawie leczenia CF modulatorami CFTR w Czechach	[85]
<b>UpToDate</b>	2020	Rekomendacje dotyczące diagnostyki i schematu postępowania w leczeniu CF w tym terapii modulatorami białka CFTR	[67, 86]

Szczegółowa analiza odnalezionych dokumentów wskazała, iż wyłącznie opracowanie amerykańskie UpToDate 2020 oraz stanowisko Czeskiego Stowarzyszenia Medycznego dostarczają informacji na temat zastosowania ocenianej technologii medycznej w ścieżce terapeutycznej pacjentów z CF będących homo- lub heterozygotami względem F508del genu CFTR. Zalecenia dotyczące modulatorów CFTR prezentują również ECFS oraz CFF jednak, ze względu na rok opracowania dokumentów, nie uwzględniono w nich jeszcze przedmiotowej interwencji. Wytyczne ECFS z 2018 r.



zostały przyjęte przez PTM, które w 2019 r. opublikowało pracę zawierającą najważniejsze informacje z wytycznych europejskich wraz z komentarzami odzwierciedlającymi sytuację i praktykę kliniczną w Polsce. Zidentyfikowano ponadto inne wytyczne PTM, z 2009 roku, które zostały opracowane przed zarejestrowaniem modulatorów CFTR, z tego powodu uznano je za nieaktualne [1]. Inne polskie wytyczne – KOMPASS z 2017 r. – skierowane są do lekarzy POZ, a więc odnoszą się wyłącznie do podstawowych zaleceń w codziennej opiece nad pacjentem z CF. W dokumencie nie zawarto zaleceń odnoszących się do leczenia modulatorami CFTR, gdyż leki z tej grupy mogą być stosowane wyłącznie pod nadzorem lekarzy specjalizujących się w CF. Z uwagi na objęcie rejestracją produktu Symkevi we wskazaniu dla pacjentów w wieku 6 do 11 lat w listopadzie 2020 r. żadne z wyżej przytoczonych wytycznych nie odnoszą się do tej populacji chorych.

### 3.1. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące zastosowania modulatorów CFTR

#### 3.1.1. UpToDate 2020

W amerykańskich wytycznych UpToDate w części dotyczącej modulatorów CFTR podkreśla się, że leki z tej grupy stanowią istotny postęp w leczeniu CF, ponieważ pozwalają one na leczenie przyczynowe, które do tej pory nie było dostępne [67].

Wskazuje się, aby przed rozpoczęciem leczenia modulatorami CFTR wszyscy pacjenci z CF zostali poddani genotypowaniu w celu potwierdzenia i określenia rodzaju mutacji genu CFTR. Wybór konkretnego schematu modulacji CFTR zależy bowiem od genotypu i wieku danej osoby (Tabela 15) [67].

Zaleca się leczenie modulatorami CFTR większości osób z CF w wieku  $\geq 12$  lat o genotypie odpowiadającym wskazaniom rejestracyjnym poszczególnych produktów leczniczych (klasa zaleceń: 1B). Zaleca się także leczenie większości młodszych pacjentów z CF kierując się lokalną dostępnością leków (klasa zaleceń: 2C). Eksperci zwracają jednocześnie uwagę, iż większość dostępnych danych zgromadzonych w badaniach klinicznych dotyczy pacjentów w wieku  $\geq 12$  lat, zaś ocena skuteczności u młodszych pacjentów wynika głównie z ekstrapolacji wyników tych badań na młodsze grupy wiekowe [67].

W przypadku pacjentów homozygotycznych względem F508del – w grupie wiekowej  $\geq 12$  lat eksperci preferują terapię lekiem trójskładnikowym (ELE/TEZ/IVA) ponad schematami dwulekowymi (TEZ/IVA + IVA lub LUM/IVA) (klasa zaleceń: 2B). Terapie dwuskładnikowe zalecane są natomiast w młodszych grupach wiekowych (klasa zaleceń: 2C) [67].

U pacjentów heterozygotycznych względem F508del – w grupie wiekowej  $\geq 12$  lat opcją preferowaną w przypadku dostępności jest terapia trójskładnikowa (ELE/TEZ/IVA) zamiast dwuskładnikowej (TEZ/IVA + IVA) (klasa zaleceń 2C). W młodszych grupach wiekowych u pacjentów z dodatkową mutacją bramkowania zaleca się leczenie IVA w monoterapii, zaś u dzieci z obecnością drugiej

mutacji związanej z resztkową aktywnością CFTR (patrz Tabela 25 w Aneks A<sup>1</sup>) terapię skojarzoną TEZ/IVA + IVA [67].

Eksperti amerykańscy dopuszczają także leczenie z użyciem modulatorów CFTR pacjentów z innymi zestawami mutacji – m.in. chorych z zachowaną resztkową funkcją białka CFTR bez obecności mutacji F508del (TEZ/IVA w klasie zaleceń: 2B) [67].

Niezależnie od zastosowanego postępowania, eksperci przypominają, że leki z grupy modulatorów CFTR są generalnie dobrze tolerowane, konieczne jest jednak regularne monitorowanie czynności wątroby a w razie konieczności modyfikacja dawkowania. Zwraca się uwagę także na liczne interakcje lekowe – głównie z inhibitorami i induktorami cytochromu P450 (CYP3A4) [67].

**Tabela 15.**  
**Zbiór wytycznych UpToDate dotyczących stosowania modulatorów białka CFTR w leczeniu CF [67]**

Grupa wiekowa	ELE/TEZ/IVA + IVA	TEZ/IVA + IVA	LUM/IVA	IVA
<b>Homozygoty F508del</b>				
2–5 lat			✓	
6–11 lat		✓	✓*	
≥12 lat	✓			
<b>Heterozygoty F508del z zachowaną resztkową aktywnością białka</b>				
4 mies. – 5 lat				✓
6–11 lat		✓		
≥12 lat	✓			
<b>Heterozygoty F508del (bez mutacji bramkującej / bez zachowania resztkowej funkcji białka)</b>				
<12 lat		Brak odpowiedniej terapii		
≥12 lat	✓			
<b>Heterozygoty F508del z mutacją bramkującą</b>				
4 mies. – 11 lat				✓
≥12 lat	✓			
<b>Mutacja bramkująca (bez mutacji F508del)</b>				
≥4 mies.				✓
<b>Inna mutacja z zachowaniem resztkowej aktywności białka (bez mutacji F508del)</b>				
4 mies. – 5 lat				✓

<sup>1</sup> Na terenie USA rejestracja produktu leczniczego Symkevi (nazwa handlowa na terenie USA: Symdeko – produkt złożony TEZA/IWA + IWA) uwzględnia szerszą listę mutacji związanych z resztkową aktywnością CFTR niż wskazania rejestracyjne Symkevi na terenie UE (patrz Aneks A)

Grupa wiekowa	ELE/TEZ/IVA + IVA	TEZ/IVA + IVA	LUM/IVA	IVA
$\geq 6$ lat		✓		

\*Schemat alternatywny dla pacjentów uprzednio stosujących z powodzeniem terapię skojarzoną LUM/IVA.  
Na pomarańczowo zaznaczono wskazania rejestracyjne dla przedmiotowej interwencji

### 3.1.2. Stanowisko Interdyscyplinarnej Grupy Roboczej ds. Leczenia CF (IWGCF 2019) Czeskiego Stowarzyszenia Medycznego

Czeska grupa robocza IWGCF, w czerwcu 2019 r., przedstawiła opinię odnoszącą się do zasadności leczenia wysoce innowacyjnymi modulatorami białka CFTR, w tym preparatem Symkevi®. Biorąc pod uwagę kryteria rejestracyjne aktualne na czas przygotowywania dokumentu oraz wyniki badań klinicznych, Grupa zaleca stosowanie TEZ/IVA w połączeniu z IVA w populacji pacjentów w wieku  $\geq 12$  lat heterozygotycznych pod względem mutacji F508del i z jedną z mutacji resztkowych białka CFTR. Z kolei w grupie pacjentów w wieku  $\geq 12$  lat homozygotycznych pod względem mutacji F508del lekami z wyboru są Symkevi® (w połączeniu z IVA) oraz produkt Orkambi®. Wybór leku powinien być dokonany indywidualnie w oparciu o możliwość wystąpienia interakcji oraz zdarzeń niepożądanych [85]. Jednocześnie należy podkreślić, iż dokument powstał przed wprowadzeniem rejestracji leku Symkevi® w populacji dzieci 6-11 lat, w związku z czym autorzy nie odnieśli się do zasadności stosowania leku w tej grupie.

### 3.1.3. Wytyczne Cystic Fibrosis Foundation (CFF 2018)

Dwa dokumenty spośród licznych opracowań CFF dotyczących wytycznych praktyki klinicznej w CF odnoszą się bezpośrednio do stosowania terapii opartych na modulatorach białka CFTR. Eksperti wskazują, że wprowadzenie tej formy terapii zrewolucjonizowało opiekę nad pacjentem z CF, gdyż umożliwiają one leczenie przyczynowe tj. bezpośrednie skorygowanie defektu białka CFTR [65].

Terapia IVA w monoterapii zalecana jest:

- Jako leczenie w ramach standardowej opieki chorych w wieku 6 lat i więcej z co najmniej jedną kopią mutacji genu G551 CFTR (silna rekomendacja);
- W leczeniu chorych  $\geq 2$  r.ż. z mutacją bramkującą genu CFTR inną niż G551 lub R117H, niezależnie od wartości ppFEV<sub>1</sub> (rekomendacja warunkowa);
- Jako leczenie chorych  $\geq 6$  r.ż. z mutacją R117H, z wyjątkiem pacjentów w wieku poniżej 18 lat z ppFEV<sub>1</sub> >90% [65].

Terapia skojarzona LUM/IVA jest natomiast zalecana w leczeniu homozygotycznych pod względem mutacji F508del pacjentów w wieku 6 lat i więcej, niezależnie od wartości ppFEV<sub>1</sub>. Silna rekomendacja dotyczy populacji pacjentów  $\geq 12$  r.ż. z wartością ppFEV<sub>1</sub> <90%, w pozostałych grupach rekomendacja przyjmuje charakter warunkowy [65].

### **3.1.4. Wytyczne European Cystic Fibrosis Society (ECFS 2018) – przyjęte przez Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy**

W dokumentach ECFS zauważa się, że nowe strategie terapeutyczne z wykorzystaniem modulatorów CFTR potencjalnie mogą zmienić przebieg choroby a nawet zatrzymać jej progres [53].

Ekspertki wskazują, że IVA powinien być częścią standardowej terapii u pacjentów z mutacjami bramkującymi CFTR, zaś terapia skojarzona LUM/IVA powinna być dostępna dla pacjentów homozygotycznych względem F508del. Zwraca się jednak uwagę, że terapia ta może powodować zaburzenia czynności wątroby. W przypadku obecności chorób wątroby dawkowanie tych leków może wymagać dostosowania. Ordynując terapię CFTR należy wziąć pod uwagę możliwe interakcje pomiędzy lekami [53].

W komentarzu PTM do wytycznych ECFS modulatory białka CFTR wskazywane są jako terapia przełomowa w leczeniu CF, której celem, w przeciwieństwie do dotychczasowego postępowania wyłącznie objawowego, jest leżący u podłoża defekt genetyczny. W dokumencie PTM wymieniono 3 substancje czynne zarejestrowane na terenie Stanów Zjednoczonych – IVA, LUM i TEZ – w stosunku do których wykazano skuteczność kliniczną u osób z CF. Pomimo tego w Polsce pacjenci z CF mają dostęp jedynie do terapii IVA (przeznaczanej dla bardzo nielicznej grupy chorych), pozostałe leki nie są jeszcze finansowane ze środków publicznych [81].

## **3.2. Wytyczne praktyki klinicznej w mukowiscydozie – terapia podstawowa**

Zarówno w wytycznych zagranicznych, jak i polskich zaznacza się, że CF jest chorobą wieloukładową w związku z czym pacjent powinien pozostawać pod opieką multidyscyplinarnego zespołu. Opieka ta powinna być kompleksowa i obejmować zarówno elementy opieki ambulatoryjnej, szpitalnej jak i domowej, a do prac nad pacjentem z CF należy zaangażować także fizjoterapeutów, dietetyków oraz zapewnić pomoc psychologiczną [4, 13, 53, 66, 81, 82, 84, 86].

Podstawowa strategia leczenia farmakologicznego polega na profilaktyce i leczeniu choroby oskrzelowo-płucnej, leczeniu żywieniowym (odpowiednia dieta, suplementacja brakujących składników) i terapii niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki (suplementacja enzymów trzustkowych), a także leczeniu chorób towarzyszących i powikłań [4, 13, 53, 66, 81, 82, 84, 86].

W profilaktyce i leczeniu choroby oskrzelowo-płucnej u pacjentów zaleca się stosowanie antybiotykoterapii, leków mukolitycznych, hipertonicznych, rozszerzających oskrzela, przeciwzapalnych oraz przeciwgrzybiczych. Leczenie to ma charakter najlepszej terapii wspomagającej, ordynowane jest pacjentom w zależności od indywidualnych potrzeb (Tabela 16). U chorych z postacią zaawansowaną choroby oskrzelowo-płucnej niezbędna może być też terapia wspomagająca oddychanie (m.in. tlenoterapia, nieinwazyjne formy wentylacji). U części chorych

w przypadku braku przeciwwskazań wskazuje się na możliwość przeprowadzenia transplantacji płuc [4, 13, 53, 66, 81, 82, 84, 86].

Tabela 16.

Wytyczne praktyki klinicznej w profilaktyce i leczeniu choroby oskrzelowo-płucnej – leczenie standardowe [4, 13, 53, 66, 81, 82, 84, 86]

Interwencja	Wskazanie	Dodatkowe uwagi
<b>Oczyszczanie dróg oddechowych</b>		
Dornaza alfa wziewnie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pojedynczo lub obydwie terapie równolegle u dzieci ≥6 r.ż. Wytyczne CFF dodatkowo zalecają stosowanie dornazy alfa u niemowląt i młodszych dzieci z objawami płucnymi.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Podzielone opinie ekspertów w odniesieniu do stosowania terapii u wszystkich pacjentów lub wyłącznie w przypadku występowania objawów choroby przewlekłej układu oddechowego, spełniających kryteria zastosowania dornazy alfa               <ul style="list-style-type: none"> <li>Schemat leczenia powinien być zindywidualizowany w zależności od preferencji pacjenta, kosztów i uciążliwości leczenia</li> </ul> </li> <li>inhalacje hipertonicznym roztworem NaCl i mannitem mają dodatkowo działanie nawilżające drogi oddechowe</li> </ul>
Inhalacje hipertonicznym roztworem NaCl	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dornazę alfa najczęściej zaleca się przyjmować raz dziennie; inhalacje hipertonicznym roztworem NaCl – dwa razy dziennie</li> <li>Każdorazowo przed inhalacją zaleca się zastosowanie krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela</li> </ul>	
Fizjoterapia układu oddechowego	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wszyscy pacjenci</li> <li>Jeden z kluczowych elementów opieki</li> </ul>	
<b>Zapobieganie infekcji</b>		
Szczepienia	<p>Wszyscy pacjenci</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Coroczne szczepienie przeciw grypie</li> <li>Szczepienie przeciwko pneumokokom (z zastosowaniem protokołu dla pacjentów z grupy wysokiego ryzyka)</li> <li>Pozostałe szczepienia zgodnie z kalendarzem szczepień</li> </ul>	
Paliwizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci w wieku &lt;12 mies. z przewlekłą chorobą płuc lub zaburzeniami odżywiania</li> <li>Pacjenci w wieku &lt;2 lat z ciężką chorobą płuc</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zakres wskazań do profilaktyki paliwizumabem nie został określony. Rutynowe stosowanie profilaktyki paliwizumabem nie jest zalecane ze względu na brak wystarczających dowodów naukowych, niemniej może być rozważone u niemowląt z przewlekłą chorobą płuc i/lub zaburzeniami żywieniowymi oraz kontynuowane u chorych w drugim roku życia z ciężką chorobą płuc.</li> </ul>
Kontrola zakażeń	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wszyscy pacjenci niezależnie od schematu terapii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zachowanie ostrożności w kontakcie bezpośrednim, separacja pacjentów, higiena rąk, stosowanie maseczek przez pacjentów</li> </ul>
<b>Leki rozszerzające oskrzela</b>		
Stosowanie agonistów receptorów beta-2 adrenergicznych wziewnie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wszyscy pacjenci przed wziewnym przyjęciem antybiotyków, dornazy alfa, inhalacji hipertonicznym roztworem NaCl lub zabiegiem oczyszczania dróg oddechowych</li> </ul>	
<b>Leki przeciwzapalne</b>		
Azytromycyna (doustnie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wszyscy pacjenci ≥6 r.ż. niezależnie od zakażenia <i>P. aeruginosa</i></li> <li>Wszyscy pacjenci w wieku ≥ 6 mies w przypadku zakażenia <i>P. aeruginosa</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przyjmowana 3 razy w tygodniu</li> </ul> </li> <li>Przeciwwskazana w przypadku infekcji prątkami niegruźliczymi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Najwyższa siła dowodów w przypadku rekomendacji dla pacjentów w wieku ≥6 lat zakażonych <i>P. aeruginosa</i>. Korzyści ze stosowania mogą być związane z właściwościami przeciwzapalnymi i/lub przeciwbakteryjnymi</li> </ul>

Interwencja	Wskazanie	Dodatkowe uwagi
Ibuprofen (wysokie dawki)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zalecany dla pacjentów w wieku 6-17 lat z wartością ppFEV<sub>1</sub> &gt;60%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie zaleca się stosowania w populacji pacjentów z poważnymi zaburzeniami czynności płuc lub starszych niż 18 lat. W celu zapewnienia właściwego dawkowania i monitorowania działań niepożądanych wymagane jest przeprowadzenie badań farmakokinetycznych</li> </ul>
Gl kortykidy wziewnie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z objawami astmy (w tym pacjenci z objawami alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie zaleca się stosowania w przypadkach pacjentów bez wskazanych objawów ze względu na wątpliwą skuteczność i możliwy niekorzystny wpływ na proces wzrostu</li> </ul>
<b>Zapobieganie zaostrzeniom</b>		
Tobramycyna, kolistyna, aztreonam wziewnie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wszyscy pacjenci z przewlekłym zakażeniem <i>P. aeruginosa</i></li> <li>Stosować dwa razy dziennie w cyklach naprzemiennych trwających 28 dni</li> </ul>	
Kontrola i wczesne leczenie zakażeń <i>P. aeruginosa</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wszyscy pacjenci bez zakażenia <i>P. aeruginosa</i></li> <li>Rutynowe kontrole mikrobiologiczne płwociny i wymazy z gardła, w przypadku wyniku pozytywnego postępowanie zgodnie z wytycznymi leczenia zakażeń <i>P. aeruginosa</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie określono preferowanej opcji terapeutycznej w postępowaniu eradykacyjnym (możliwe zastosowanie tobramycyny dwa razy dziennie w cyklach naprzemiennych trwających 28 dni do 3 mies. lub kombinację wziewnej kolistyny w skojarzeniu z doustnie podawaną ciprofloksacyną)</li> </ul>
Inh bitory neuraminidazy (np. oseltamiwir)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wybrani pacjenci spełniający kryteria profilaktyki poekspozycyjnej lub leczenia w zakażeniach wirusem grypy</li> </ul>	
<b>Leczenie zaostrzeń</b>		
Antybiotykoterapia ogólnoustrojowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wszyscy pacjenci z objawami zaostrzenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dobór antybiotyków na podstawie wykonanych posiewów</li> </ul>
Zwiększenie intensywności terapii oczyszczającej drogi oddechowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wszyscy pacjenci z objawami zaostrzenia</li> </ul>	
Glikokortykoidy ogólnoustrojowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>Krótkoterminowa terapia w leczeniu pacjentów z ostrymi objawami astmy. Dłuższy schemat leczenia może być rozważany u pacjentów z objawami alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej w skojarzeniu z lekami przeciwgrzybiczymi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wytyczne nie zalecają stosowania terapii ogólnoustrojowej w przypadkach innych niż wskazane pomimo różnego podejścia w praktyce klinicznej</li> </ul>
Wspomaganie oddechu	<ul style="list-style-type: none"> <li>W razie potrzeby, zgodnie z oceną stanu i preferencjami pacjenta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Preferencje pacjenta powinny zostać ustalone przed wystąpieniem zdarzenia wymagającego wspomaganie oddechu</li> </ul>

## 4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

### 4.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce

#### 4.1.1. Technologie i świadczenia refundowane w mukowiscydozie

##### 4.1.1.1. Technologie lekowe

Według aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. we wskazaniu mukowiscydoza refundowane są:

- antybiotyki: azytromycyna (off-label), kolistyna;
- leki mukolityczne: dornaza alfa;
- wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu: fenoterol + bromek ipratropium (off-label), bromek ipratropium (off-label);
- enzymy trzustkowe;
- diety: postępowanie dietetyczne w niedożywieniu związanym z chorobą podstawową u niemowląt i dzieci do 6 r.ż. (mukowiscydoza, choroby nowotworowe, wrodzone wady serca) oraz dieta wysokoenergetyczna (patrz Tabela 27, Tabela 28 w Aneks B) [87].

Od stycznia 2021 ze środków publicznych refundowany jest również IVA w ramach programu lekowego B.112 *Leczenie mukowiscydozy (ICD-10 E84)* jednak w populacji odmiennej niż populacja przedmiotowa, tzn. u pacjentów z potwierdzonym wystąpieniem jednej z poniżej wymienionych mutacji, w przynajmniej 1 allelu genu CFTR: mutacja bramkująca genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R u chorych w wieku 12 miesięcy i starszych [87].

Ponadto ze środków publicznych finansowane są: kwas ursodeoksycholowy w zaburzeniach czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą oraz tobramycyna w programie lekowym B.27: *Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E84)* (patrz Tabela 27, Tabela 28 w Aneks B) [87].

##### 4.1.1.2. Świadczenia zdrowotne kierowane do pacjentów z CF

Zgodnie z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej u pacjentów powyżej 1 roku życia z CF finansowana jest domowa antybiotykoterapia dożylna w leczeniu zaostrzeń choroby oskrzelowo-płucnej. Świadczenie realizowane jest w warunkach domowych, z zastosowaniem wybranych antybiotyków wraz z kompleksową opieką nad pacjentem. W ramach świadczenia zapewnione są preparaty, sprzęt,

i niezbędne środki opatrunkowe oraz opieka personelu medycznego. W zakres świadczenia wchodzi również wizyta kontrolna w ośrodku po zakończeniu zalecanego okresu antybiotykoterapii dożyłnej (patrz Tabela 30 w Aneks B) [88]. U pacjentów z CF w przypadku niewydolności oddychania umożliwiona została także opcja tlenoterapii w warunkach domowych (patrz Tabela 30 w Aneks B) [88].

Dzieciom chorym na CF do ukończenia 18 r.ż. przysługuje dodatkowo prawo skorzystania z możliwości refundacji określonych wyrobów medycznych (nebulizator, sprężarka powietrza, inhalator membranowy, sprzęt do indywidualnej fizjoterapii układu oddechowego) zgodnie z obowiązującym rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie (patrz Tabela 29 w Aneks B) [89].

Wśród chorych na CF możliwe jest także realizowanie fizjoterapii pulmonologicznej w warunkach ośrodka, oddziału dziennego lub stacjonarnie [90]. Fizjoterapia ogólnoustrojowa dla pacjentów z CF dostępna jest na zasadach ogólnych [90].

W przypadku wykorzystania wszelkich dostępnych metod leczenia i jednoczesnym braku przeciwwskazań możliwe jest wykonanie zabiegu transplantacji płuc, które rozliczane jest w ramach szpitalnych świadczeń wysokospecjalistycznych finansowanych ze środków budżetowych Ministra Zdrowia (patrz Tabela 32 w Aneks B) [91].

#### 4.1.2. Organizacja opieki na chorym z CF i aktualna praktyka kliniczna

Jak wskazano powyżej, w polskim systemie opieki zasadniczo dostępne są najważniejsze usługi z zakresu leczenia szpitalnego i ambulatoryjnego, szczególnie w populacji najmłodszych. W przypadku pacjentów dorosłych wskazuje się jednak na fakt, iż brak jest ośrodków specjalistycznych dostosowanych do potrzeb tej grupy chorych, która z braku alternatyw pozostaje często pod opieką pediatrów. Niezależnie od wieku chorego, w Polsce brak jest również systemowego i skoordynowanego systemu świadczenia usług umożliwiającego zapewnienie kompleksowej opieki nad pacjentami, w tym w warunkach domowych, choć należy również zauważyć, iż kilka ośrodków wyróżnia się tutaj na tle innych prowadząc opiekę na europejskim poziomie [14, 16].

Jednym z kluczowych czynników ograniczających długość przeżycia pacjentów z CF w Polsce względem innych krajów rozwiniętych wydaje się być jednak brak refundacji leków ukierunkowanych na poszczególne klasy defektów CFTR. **Oznacza to, że aktualna praktyka kliniczna w Polsce u większości chorych polega na braku dostępu do leczenia przyczynowego CF. Jedyna aktualnie refundowana terapia przyczynowa CF (IVA, produkt Kalydeco) obejmuje bardzo nieliczną grupę chorych (populacja odmienna od wnioskowanej). W populacji docelowej w warunkach polskich stosowane i finansowane jest wyłącznie leczenie objawowe (najlepsze leczenie wspomagające; BSC) w zależności od indywidualnych potrzeb chorego (szczegóły opisano w Rozdz. 4.1.1).**



Poza refundacją, obok nowoczesnych leków przyczynowych, w dalszym ciągu pozostają także preparaty witaminowe (A, D, E, K), sole hipertoniczne, probiotyki oraz niskoskoncentrowane enzymy trzustkowe [14]. Wskazuje się także, iż w wielu przypadkach poziom refundacji poszczególnych produktów leczniczych stosowanych w ramach BSC jest niewystarczający (patrz Tabela 27, Tabela 28 w Aneks B), co powoduje znaczne obciążenie chorych i ich rodzin [14, 92]. Aspektem, na który zwracają uwagę eksperci jest również ograniczenie możliwości leczenia tobramycyną, która dostępna jest w ramach programu lekowego oraz brak innych antybiotyków stosowanych w nebulizacjach czy w formie wziewnej [14, 16, 92].

## 4.2. Rekomendacje finansowe

W celu przedstawienia stanowisk dotyczących finansowania technologii medycznej będącej przedmiotem analizy przeszukano strony internetowe agencji HTA działających na terenie Polski (AOTMiT), Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Kanady (CADTH), Francji (HAS) oraz Niemiec (IQWiG). W trakcie opracowywania niniejszego materiału odnaleziono również rekomendacje finansowe przygotowane przez niezależny amerykański instytut ICER. Wszystkie odnalezione rekomendacje odnosiły się do finansowania leku w populacji ≥12 r.ż. Nie odnaleziono rekomendacji dla finansowania Symkevi® (Symdeko®) w populacji dzieci w wieku 6-11 lat, co wynika z faktu, iż rejestracja Symkevi® w tej grupie wiekowej miała miejsce dopiero 25 listopada 2020 r.

Szkocka agencja (SMC) w sierpniu 2019 roku wydała negatywną rekomendację w sprawie finansowania Symkevi® (w skojarzeniu z IVA) w terapii CF u pacjentów z mutacją F508del (homo- i heterozygot) argumentując swoje stanowisko brakiem wystarczająco silnych dowodów wskazujących na dodatkowe korzyści zarówno w przedstawionej analizie klinicznej, jak i ekonomicznej [93]. Pomimo początkowej negatywnej rekomendacji SMC lek został objęty refundacją na terenie Szkocji (podobnie jak w całej Wielkiej Brytanii) w ramach tymczasowej umowy z podmiotem odpowiedzialnym, który zobowiązał się do gromadzenia dodatkowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa z rzeczywistej praktyki klinicznej [94, 95].

Zasadność finansowania ze środków publicznych Symdeko® (nazwa handlowa w Australii dla preparatu złożonego TEZ/IVA + IVA) w leczeniu pacjentów z mutacją F508del była przedmiotem oceny agencji PBAC dwukrotnie w marcu 2019 r. uzyskując pozytywną rekomendację finansową zarówno w populacji homo-, jak i heterozygotycznej pod względem mutacji F508del z dodatkową mutacją RF białka CFTR wskazaną w dokumencie dopuszczającym do obrotu. Zaznaczono, że terapia powinna być dostępna w ramach wysokospecjalistycznego programu lekowego (HSD Program, *Highly Specialised Drugs Program*). Warunkiem pozytywnej rekomendacji było utrzymanie ceny preparatu nie wyższej niż wynegocjowana wcześniej dla produktu Orkambi® (LUM/IVA) oraz zastosowanie mechanizmów podziału ryzyka. Dodatkowo wskazuje się, że rekomendacja w populacji pacjentów heterozygotycznych została wydana z uwagi na wysoką potrzebę kliniczną (w tej grupie chorych dostępne tylko leczenie wspomagające - BSC) pomimo braku dowodów na skuteczność długoterminową leku [96, 97]. Agencja ponownie oceniła terapię Symdeko® w listopadzie 2019 roku

tym razem w populacji pacjentów z co najmniej jedną mutacją RF białka CFTR (określoną w dokumencie dopuszczającym do obrotu), ale bez obecnej mutacji F508del. Agencja wskazała na brak danych dotyczących stosowania Symdeko® w tak zdefiniowanej grupie i niepewność dotyczącą dodatkowej korzyści klinicznej oraz efektywności kosztowej takiego rozwiązania. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę informacje uzyskane od ekspertów, którzy wskazali, że pomimo niewielkiej częstości występowania tych genotypów fenotypowo choroba może dawać objawy zbliżone do obserwowanych we wcześniej ocenianych populacjach, Agencja rekomenduje finansowanie produktu leczniczego w szerszej populacji w ramach wcześniejszych ustaleń i mechanizmów podziału ryzyka, bez dodatkowego obciążenia budżetu płatnika [98].

Z kolei niemiecki IQWiG w lutym 2019 roku uznał bez formalnej oceny dodatkową korzyść ze stosowania Symkevi® (w skojarzeniu z IVA) zarówno w populacji homo-, jak i heterozygotycznej względem mutacji F508del na podstawie wydanego pozwolenia o dopuszczenie do obrotu na terenie UE i nadanego statusu leku sierociego. W populacji homozygotycznej dodatkową korzyść kliniczną określono jako znaczną, zaś w przypadku heterozygot – jako niewielką (w obu przypadkach jako terapię alternatywną rozpatrywano BSC) [99, 100]. Mechanizm formalnej oceny dodatkowych korzyści dla terapii skojarzonej Symkevi® z IVA został jednak uruchomiony przez G-BA po przekroczeniu przez podmiot odpowiedzialny progu przychodu € 50 mln (z VAT) w ujęciu rocznym z tytułu sprzedaży preparatu IVA. Ocena technologii medycznej przebiegała jako dwa odrębne procesy. W pierwszym z nich skuteczność terapii skojarzonej została oceniona w populacji pacjentów homozygotycznych i porównana z terapią LUM/IVA (produkt Orkambi®). W wyniku przeprowadzonej analizy nie wykazano znaczących różnic pomiędzy TEZ/IVA + IVA z LUM/IVA w zakresie kluczowych punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, co świadczy o tym, że terapia TEZ/IVA + IVA jest równie skuteczna jak LUM/IVA w analizowanej populacji. [101, 102]. W procesie oceny skuteczności w populacji pacjentów heterozygotycznych z zachowaną resztkową funkcją białka CFTR, terapia Symkevi® w skojarzeniu z IVA została porównana z BSC. Jednak ze względu na ograniczoną wiarygodność danych dla tego porównania, wynikającą z braku badań z odpowiednio długim okresem obserwacji oceniających efekty terapii w tej populacji, dodatkowa korzyść Symkevi® nie została udowodniona [103, 104]. Obecnie terapia Symkevi® w skojarzeniu z IVA jest dostępna dla pacjentów, jednak konieczne może być uzasadnienie wyboru tego rodzaju terapii przez lekarza prowadzącego leczenie [105–107].

Francuska agencja HAS 18 maja 2020 roku wydała pozytywną rekomendację finansową dla Symkevi® (w skojarzeniu z IVA) w leczeniu pacjentów z CF w wieku co najmniej 12 lat, homozygotycznych pod względem mutacji F508del lub heterozygotycznych ze zdiagnozowaną obecnością mutacji genu białka CFTR określoną w dokumencie dopuszczającym do obrotu. Wartość terapeutyczna przedmiotowej technologii w obu wskazaniach oceniona została jako istotna (SMR: *important*), natomiast poziom poprawy wynikający z korzyści klinicznej w populacji heterozygotycznej określony został jako umiarkowany (ASMR III: *moderate*; brak technologii alternatywnych), zaś w populacji homozygotycznej jako niewielki (ASMR IV: *minor*; preparat Orkambi® jako technologia alternatywna). Agencja wskazuje, że terapia skojarzona Symkevi® z IVA powinna stanowić dla pacjentów

homozygotycznych leczenie pierwszego rzutu na równi dostępne z preparatem Orkambi® (LUM/IVA). Dodatkowo wskazuje się, że terapia ta może przynosić dodatkowe korzyści w grupie pacjentów, którzy z powodu zdarzeń niepożądanych ze strony układu oddechowego przerwali leczenie produktem Orkambi®. Agencja proponuje refundację kosztów terapii na poziomie 65% [108].

Autorzy niezależnego raportu ICER (2018, aktualizacja 2020 r.) stwierdzają natomiast, iż pomimo dużej i niezaprzeczalnej potrzeby klinicznej oraz obserwowanej skuteczności Symdeko® (nazwa handlowa na terenie USA dla preparatu złożonego TEZ/IVA + IVA), szczególnie w populacji pacjentów homozygotycznych względem mutacji F508del, koszty przedmiotowej terapii w skojarzeniu z BSC znacznie przekraczają powszechnie przyjęty próg efektywności kosztowej, tj. 100 000 – 150 000 USD na rok życia skorygowany o jakość (QALY) w porównaniu do terapii standardowej (BSC). Analitycy zalecają płatnikom opracowanie mechanizmów negocjacyjnych, programów rabatowych i innych aktywności, które złagodziłyby wpływ finansowania Symdeko® na budżet [109, 110].

Pozostałe agencje (CADTH, NICE, AOTMiT) nie wydały rekomendacji finansowych dotyczących terapii Symkevi®/Symdeko® w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowaną CF. Kanadyjska agencja CADTH brak rekomendacji uzasadnia brakiem złożenia odpowiednich wniosków przez podmiot odpowiedzialny [111]. Brytyjska agencja NICE zawiesiła natomiast pracę nad oceną Symkevi® w terapii pacjentów z mutacją F508del. Korzystanie z terapii (w skojarzeniu z IVA) jest jednak możliwe w ramach umowy zawartej w listopadzie 2019 r. pomiędzy NICE, NHS England i podmiotem odpowiedzialnym, w której pacjentom kwalifikującym się do terapii, zagwarantowano tymczasowy dostęp do leczenia w ramach badania rejestrowego. Takie rozwiązanie pozwoli na zebranie dodatkowych danych klinicznych (m.in. dotyczących długoterminowego wpływu leczenia na ppFEV<sub>1</sub> i funkcję płuc – także z uwzględnieniem różnych stopni zaawansowania choroby, odsetka pacjentów przerywających terapię, adherencji do leczenia, wpływu terapii na jakość życia – w tym opiekunów oraz pozwalających na porównanie ścieżek leczenia), które posłużą agencji NICE do oceny przedmiotowej terapii w przyszłości. Analizę *interim* zaplanowano na IV kwartał 2020 r., zaś analizę finalną na II kwartał 2021 r. [112, 113].

Podsumowanie rekomendacji finansowych dla Symkevi®/Symdeko® przedstawiono poniżej (Tabela 17).

**Tabela 17.**  
**Rekomendacje finansowe wydane dla interwencji w przedmiotowym wskazaniu**

Populacja	AOTMiT	CADTH	HAS	SMC	NICE	PBAC	IQWiG	ICER
≥12 lat (homozygotyczna mutacja F508del genu CFTR)	BR	BR	P [108]	N [93]	IP (zawieszony)* [112]	W [96]	P [99, 100] N [101, 102]	W [109, 110]

Populacja	AOTMIT	CADTH	HAS	SMC	NICE	PBAC	IQWiG	ICER
≥12 lat (heterozygotyczna mutacja F508del i jedna z wymienionych mutacji w genie CFTR: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, and 3849+10kbC→T)	BR	BR				P [97]	P [99, 100] N [103, 104]	

P – pozytywna; N – negatywna; W – warunkowa; BR – brak rekomendacji; IP – in progress

Agencja PBAC wydała również dokument dotyczący finansowania terapii w populacji pacjentów z co najmniej jedną mutacją RF białka CFTR (określoną w dokumencie dopuszczającym do obrotu), ale bez obecnej mutacji F508del [98].

\* - Proces oceny został zawieszony. Terapia skojarzona TEZ/IVA jest finansowana w obrębie NHS. Angielski NHS uzgodnił tymczasową umowę o dostępie do leku z firmą Vertex Pharmaceutical w ramach badania rejestrowego.

### 4.3. Aktualny status refundacyjny TEZ/IVA na świecie

Zgodnie z danymi otrzymanymi od Zamawiającego produkt Symkevi® (lub Symdeko®) jest finansowany ze środków publicznych w 11 krajach na świecie, w tym: Szwajcarii, Wielkiej Brytanii, Hiszpanii, Australii, Holandii, Czechach, Irlandii, Austrii, Izraelu, Niemczech i Danii. Lek ten jest również finansowany przez ubezpieczycieli na terenie Stanów Zjednoczonych. W większości krajów przedmiotowa interwencja dostępna jest w całej zarejestrowanej populacji (u osób w wieku powyżej 12 lat lub jak na terenie USA od 6 r.ż.). W Holandii i Czechach finansowanie obejmuje natomiast wyłącznie populację w wieku powyżej 12 lat heterozygotyczną pod względem F508del z potwierdzoną obecnością mutacji genu białka CFTR określoną w dokumencie dopuszczającym do obrotu.

### 4.4. Projekt programu lekowego

Projekt programu lekowego dotyczącego leczenia CF z zastosowaniem TEZ/IVA przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 18).

**Tabela 18.**  
**Projekt programu lekowego dotyczącego leczenia CF z zastosowaniem terapii skojarzonej TEZ/IVA + IVA**

<b>ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO</b>		
<b>ŚWIADCZENIOBIORCY</b>	<b>SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE</b>	<b>BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU</b>
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b>            Do leczenia kwalifikowani są chorzy, spełniający łącznie wszystkie poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) potwierdzone rozpoznanie mukowiscydozy.</li> <li>2) chorzy w wieku 6 lat i starsi.</li> <li>3) pacjenci homozygotyczni pod względem mutacji F508del lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i mający 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.</li> <li>4) regularna opieka ośrodka specjalizującego się w opiece nad chorymi na mukowiscydozę (minimum 3 udokumentowane konsultacje lekarskie w ciągu ostatnich 12 miesięcy);</li> <li>5) pozytywna opinia minimum 2 lekarzy, w tym jednego z co najmniej 10-letnim doświadczeniem klinicznym w pracy z chorymi na mukowiscydozę.</li> </ol> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni terapią skojarzoną tezakaftor/iwacaftor z iwakaftorem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p><b>2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) nadwrażliwość na tezakaftor, iwakaftor lub</li> </ol>	<p><b>Dawkowanie</b>            Dawkowanie leku zgodnie z aktualnie obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego Symkevi® na dzień wydania decyzji refundacyjnej.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b>            W okresie do 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) test potowy;</li> <li>2) badanie spirometryczne</li> <li>3) aktywność aminotransferazy alaninowej;</li> <li>4) aktywność aminotransferazy asparaginowej;</li> <li>5) stężenie bilirubiny w surowicy krwi</li> <li>6) badanie mikrobiologiczne płwociny lub wymazu z gardła;</li> <li>7) konsultacja okulistyczna;</li> </ol> <p>W okresie do 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badanie obrazowe klatki piersiowej.</li> </ol> <p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) test potowy po 6 i 12 miesiącach po rozpoczęciu leczenia, a następnie raz w roku;</li> <li>2) badanie spirometryczne po 6 i 12 miesiącach po rozpoczęcia leczenia, a następnie raz w roku;</li> <li>3) badanie mikrobiologiczne płwociny lub wymazu z gardła po 6 i 12 miesiącach po rozpoczęciu leczenia, a następnie raz w roku;</li> <li>4) aktywność aminotransferazy alaninowej i asparaginowej oraz bilirubiny po 3, 6, 9 i 12 miesiącach po rozpoczęciu leczenia, a następnie raz w roku;</li> <li>5) konsultacja okulistyczna raz w roku;</li> </ol> <p><b>3. Monitorowanie programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);</li> <li>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT)</li> </ol>

<p>jakąkolwiek substancję pomocniczą zawartą w leku;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2) stan po przeszczepieniu narządu;</li> <li>3) aktywność AIAT lub AspAT 5-krotnie większa od górnej granicy normy, lub AIAT lub AspAT 3-krotnie większa od górnej granicy normy przy jednoczesnym stężeniu bilirubiny 2-krotnie wyższym od górnej granicy normy;</li> <li>4) ciężka niewydolność wątroby;</li> <li>5) konieczność stosowania silnych induktorów CYP3A;</li> <li>6) ciąża, planowanie ciąży, karmienie piersią</li> <li>7) brak zgody na monitorowanie efektów klinicznych leczenia na podstawie danych zebranych przez świadczeniodawcę lub płatnika w systemach informatycznych.</li> </ol> <p><b>3. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego, doświadczonego w leczeniu chorych z mukowiscydozą, decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu.</p> <p><b>4. Kryteria wyłączenia z programu:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na tezakaftor, iwakaftor lub którykolwiek ze składników preparatu;</li> <li>2) przeszczepienie narządu;</li> <li>3) aktywność AIAT lub AspAT 5-krotnie większa od górnej granicy normy, lub AIAT lub AspAT 3-krotnie większa od górnej granicy normy przy jednoczesnym stężeniu bilirubiny 2-krotnie wyższym od górnej granicy normy (po ustabilizowaniu aktywności tych enzymów na poziomie poniżej odpowiednio;       <ul style="list-style-type: none"> <li>- 5-krotności górnej granicy normy AIAT i AspAT,</li> <li>- lub jednoczesnej 3-krotności górnej granicy normy AIAT i AspAT oraz 2-krotności stężenia bilirubiny powyżej górnej granicy normy, można rozważyć powrót do leczenia, bez ponownej kwalifikacji</li> </ul> </li> </ol>		<ol style="list-style-type: none"> <li>3) zgodnie z opisem programu i wymogami NFZ; przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</li> </ol>
--	--	--

<p>chorego);</p> <p>4) ciąża, planowanie ciąży, karmienie piersią (wyłączenie czasowe, na okres planowania i trwania ciąży oraz karmienia piersią);</p> <p>5) konieczność stosowania silnych induktorów CYP3A.</p> <p>6) wycofanie zgody na monitorowanie efektów klinicznych leczenia na podstawie danych zebranych przez świadczeniodawcę lub płatnika w systemach informatycznych.</p>		
---	--	--

## 5. Definiowanie problemu decyzyjnego

### 5.1. 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.

Populacja docelowa zgodna jest ze wskazaniami rejestracyjnymi produktu leczniczego Symkevi® (tezakaftor/iwakaftor, TEZ/IVA) w terapii skojarzonej z Kalydeco® (iwakaftor, IVA).

### 5.2. Interwencja

Terapia skojarzona Symkevi® (TEZ/IVA) z Kalydeco® (IVA) stosowana zgodnie z ChPL – jako opcja dodana do aktualnej praktyki klinicznej (BSC).

### 5.3. Komparatory

**Placebo (brak leczenia modulatorami CFTR) jako interwencja dodana do najlepszej terapii wspomagającej (BSC)** realizowanej z wykorzystaniem substancji czynnych, które obecnie są finansowane w Polsce w leczeniu CF.

#### ***Uzasadnienie wyboru komparatora***

Zgodnie z zaleceniem wytycznych AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [114, 115]. Biorąc pod uwagę fakt, iż w populacji docelowej terapia z wykorzystaniem modulatorów CFTR nie podlega finansowaniu ze środków publicznych, za aktualne postępowanie kliniczne w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce należy uznać brak leczenia modulatorami CFTR. Ewentualne wprowadzenie przedmiotowej interwencji do refundacji nie zastąpi terapii wspomagającej (zachowawczej), która finansowana jest obecnie przez płatnika i którą stosuje się w zależności od indywidualnych potrzeb chorego, przy czym w niektórych przypadkach, po uzyskaniu utrzymujących się zadowalających efektów klinicznych, nie można wykluczyć korekty w odniesieniu do dotychczasowego postępowania medycznego. Należy pamiętać, że BSC nie stanowi alternatywy dla leczenia przyczynowego, jest natomiast jego uzupełnieniem.



## 5.4. Punkty końcowe

W analizie klinicznej ocenie zostaną poddane następujące punkty końcowe pozwalające na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przedmiotowej interwencji (Tabela 19).

**Tabela 19.**  
**Punkty końcowe poddane ocenie w ramach analizy klinicznej**

Skuteczność terapii	Bezpieczeństwo terapii
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena funkcji płuc na podstawie badania spirometrycznego;</li> <li>• indeks klirensu płuc (populacja dzieci w wieku 6-11 lat);</li> <li>• zaostrzenia objawów płucnych;</li> <li>• ocena stężenia chlorków w pocie;</li> <li>• ocena jakości życia;</li> <li>• ocena stanu odżywienia (BMI i masy ciała), wzrost (w populacji 6-11 lat);</li> <li>• hospitalizacje</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• profil bezpieczeństwa (zgony, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane szczególne, zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania - oddechowe)</li> </ul>

### **Uzasadnienie**

CF jest chorobą rzadką, występującą przewlekłe, prowadzącą do przedwczesnej śmierci pacjenta, której najczęściej bezpośrednią przyczyną jest postępująca niewydolność płuc [1].

W monitorowaniu nasilenia choroby płuc i skuteczności leczenia w CF w codziennej praktyce klinicznej zwyczajowo stosuje się parametry spirometryczne. Certyfikowany sprzęt do spirometrii jest łatwo dostępny we wszystkich ośrodkach leczenia CF, obowiązują również znormalizowane protokoły testowe – stąd badanie takie cechuje się wysoką odtwarzalnością i powtarzalnością. Wskaźnik FEV<sub>1</sub>, najczęściej wyrażony jako procent przewidywanej objętości wydechowej (ppFEV<sub>1</sub>), jest także powszechnie stosowanym punktem końcowym w badaniach klinicznych chorób układu oddechowego, w tym u pacjentów z CF, co z kolei zgodne jest z wytycznymi agencji EMA [116–119]. Parametr ten, pomimo pewnych dobrze opisanych ograniczeń (Tabela 20), uważany jest za wiarygodny punkt końcowy miary skuteczności klinicznej terapii, w tym odnoszący się do przeżycia całkowitego. Jak wskazano już wcześniej, niskie wartości FEV<sub>1</sub> są bowiem silnie związane ze zwiększoną śmiertelnością i obniżoną jakością życia u pacjentów z CF [116–119]. Ocena FEV<sub>1</sub> cechuje się wysoką precyzją i siłą wykrywania działania terapeutycznego ocenianej terapii. Do tej pory nie ustalono jednak minimalnej istotnej klinicznie różnicy (MCID) dla (pp)FEV<sub>1</sub>. Wynika to przede wszystkim z samego charakteru schorzenia [116, 117]. W przypadku pacjentów z CF, konieczne byłoby określenie MCID dla każdego z pacjentów indywidualnie, lub jak wskazują wytyczne EMA – dla każdego z badań z osobna. Jak wspomniano, wynika to zarówno z dużej zmienności fenotypowej, nasilenia objawów u poszczególnych pacjentów (względna poprawa o 10% u pacjenta z wyjściowym poziomem ppFEV<sub>1</sub>: 30%, nie jest równoważna w wartościach bezwzględnych z 10% poprawą dla pacjentów, u których ppFEV<sub>1</sub> utrzymuje się na poziomie 80%), jak również z faktu, iż obecnie rejestrowane terapie nie tyle dążą do poprawy paramentów płucnych, co mają na celu zapobieżenie ich pogorszeniu – tj. pozwalają zachować funkcję płuc. W ujęciu klinicznym, ma to bardzo duże znaczenie, gdyż krótkotrwała poprawa czynności oddechowych niekoniecznie musi prowadzić do

długoterminowych korzyści [116]. Reasumując, w badaniach dla nowych opcji terapeutycznych, w tym modulatorów CFTR, kliniczne znaczenie mogą mieć już niewielkie wartości poprawy parametru ppFEV<sub>1</sub> – tj. równoważne średniej rocznej utracie ppFEV<sub>1</sub> w danej populacji, czyli wartości na poziomie 1-3%. Taka interpretacja została zaprezentowana m.in. w czasie warsztatów dotyczących punktów końcowych w CF prowadzonych przez EMA i ekspertów klinicznych [120].

**Tabela 20.**  
**Ograniczenia pomiaru FEV<sub>1</sub> i jego wykorzystania w badaniach klinicznych [116, 121, 122]**

Ograniczenia FEV <sub>1</sub> jako punktu końcowego w badaniach klinicznych
• Wykonanie pomiaru jest ściśle uzależnione od chęci współpracy pacjenta i włożonego przez niego wysiłku
• Należy wykonać co najmniej 3 badania (spirometria) w celu uzyskania powtarzalności wyników
• Badanie można przeprowadzić wyłącznie u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy są w stanie zrozumieć i zastosować przedstawione instrukcje dotyczące wykonania badania
• Wartości FEV <sub>1</sub> mogą być niedoszacowane.
• Spadek wartości FEV <sub>1</sub> ma wyłącznie znaczenie w ujęciu długoterminowym, gdyż podlega zmianom sezonowym i środowiskowym
• Brak danych określających minimalne wartości zmian istotnych klinicznie (MCID)
• Ryzyko nieprawidłowej interpretacji – możliwość podania wyniku w różnych miarach (w tym wartości względnych, bezwzględnych); trudności z porównaniem wartości pomiędzy badaniami klinicznymi;
• CF jest złożoną chorobą i dotyka wielu narządów – FEV <sub>1</sub> bada wyłącznie zmiany w obrębie układu oddechowego
• Poprawa wartości FEV <sub>1</sub> u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności płuc stanowi ograniczający czynnik w kontekście terapii tej grupy pacjentów (efekt sufitowy)
• Niektóre opcje terapeutyczne mają niewielki wpływ na FEV <sub>1</sub> – np. leki przeciwzapalne

Jak przedstawiono powyżej, badania spirometryczne pozwalają na wiarygodną ocenę skuteczności interwencji u pacjentów z CF. Należy jednak zwrócić uwagę na ograniczenia pomiaru ppFEV<sub>1</sub> u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności płuc. Ma to szczególne znaczenie w populacji pediatrycznej, w której początkowa wartość ppFEV<sub>1</sub> może pozostawać w granicach normy pomimo bezsprzecznego postępu choroby – do rozwoju i pogłębienia jej objawów dochodzi wraz z wiekiem. Pomiar ppFEV<sub>1</sub> może więc okazać się w tej populacji niewystarczająco czuły do potwierdzenia nawet klinicznie istotnych zmian spowodowanych terapią [116, 122]. W związku z tym konieczne jest zastosowanie innych punktów końcowych o charakterze surogatów, które pozwolą na ocenę zmian nasilenia objawów płucnych we wczesnych stadiach rozwoju choroby. Badanie wyplukiwania azotu z użyciem testu wielooddechowego (MBW) stanowi prostą, a zarazem czułą metodę oceny czynności płuc stosowaną szeroko w badaniach eksperymentalnych, a także coraz częściej w praktyce klinicznej [19, 116, 123]. Wartości indeksu klirensu płuc (LCI), wyznaczanego przy pomocy rzeczonoego badania, jest skorelowana z uszkodzeniami strukturalnymi obserwowanymi w badaniach obrazowych i stanowi wiarygodny wskaźnik postępu przewlekłych chorób płuc zwłaszcza w początkowych ich stadiach [19–21, 116, 124, 125]. W związku z powyższym, uwzględnienie punktu końcowego, jakim jest LCI, w analizie dla populacji dzieci w wieku 6–11 lat uważa się za zasadne.

Do innych punktów końcowych wykorzystywanych zarówno w badaniach eksperymentalnych, jak i codziennej opiece, zaliczyć można także klinicznie istotne punkty końcowe jak ryzyko/czas do wystąpienia zaostrzeń płucnych czy ocenę domeny oddechowej kwestionariusza w ocenie jakości życia CFQ-R (wersja poprawiona) [117, 119]. Jak opisano wcześniej, zaostrzenia zmian oskrzelowo-płucnych są związane ze zmniejszoną jakością życia i przeżywalnością. Ocena jakości życia, dostarcza natomiast informacji na temat subiektywnych odczuć pacjenta, odnoszących się zarówno do stanu zdrowia jak i stanu funkcjonalnego, także związanego z opieką zdrowotną czy podjętym leczeniem. Perspektywa pacjenta pozwala na całościową interpretację i kompleksową ocenę korzyści z terapii. W przypadku CFQ-R, w domenie oddechowej, wykazano dodatkowo zależność wysokości oceny zarówno od zmiany czynności płuc, jak i wystąpienia zaostrzeń. MCID, w tej domenie, w populacji ze stabilną CF określono na 4 pkt., zaś w przypadku wystąpienia zaostrzeń na 8,5 pkt. [126]. Pozostałe obszary w skali CFQ-R oceniają m.in. stan emocjonalny pacjenta, odczuwanie bólu, funkcjonowanie czy witalność – niezależnie od zakresu wszystkie pozwalają na ocenę symptomów z perspektywy pacjenta. Skala CFQ-R należy do najczęściej wykorzystywanych kwestionariuszy, jednak w literaturze przedmiotu funkcjonuje co najmniej kilka innych zwalidowanych narzędzi [127].

Do punktów końcowych ocenianych w przebiegu badań klinicznych należy także oznaczanie stężenia chlorku w pocie. Badanie to uważane jest za nieoceniony biomarkerem CF, gdyż wartość stężenia chlorków jest wysoce zależna od ekspresji i aktywności białek CFTR a stan chorobowy nie upośledza *stricte* fizjologicznej potliwości. Testy potowe, obok badań genetycznych, stanowią podstawę diagnostyki CF – cechując się doskonałą czułością i swoistością oraz możliwością skutecznego rozróżnienia osoby bez mutacji CFTR, heterozygotycznych nosicieli i pacjentów z dwiema mutacjami powodującymi chorobę. Testy potowe doskonale obrazują farmakodynamiczny wpływ leczenia modulatorami CFTR na aktywność biologiczną białka, jednak w przypadku monitorowania indywidualnej odpowiedzi na leczenie, nie wykazano bezpośrednich powiązań stężenia elektrolitów w pocie z uznanymi zastępczymi punktami końcowymi, takimi jak ppFEV<sub>1</sub> u indywidualnych pacjentów. Istnieje wiele prawdopodobnych przyczyn tego stanu, w tym fenotyp, zmienność wyjściowa czynności płuc, nasilenie objawów, adherencje do leczenia oraz stosowane BSC, które niezależnie wpływają na FEV<sub>1</sub> [117].

W badaniach klinicznych, oraz codziennej praktyce, ocenie podlega m.in. BMI, waga czy wzrost pacjenta. Parametry te, pozwalają ocenić stan odżywienia chorego i mogą wskazywać na efekty terapeutyczne, szczególnie w grupie pacjentów z zachowaną funkcją płuc lub u małych dzieci [128]. Jak opisano wcześniej, wartość BMI koreluje z FEV<sub>1</sub> zarówno u dzieci, jak i dorosłych z CF.

## 6. Charakterystyka interwencji

### 6.1. Symkevi®

#### Grupa farmakoterapeutyczna [63]

Inne produkty stosowane w chorobach układu oddechowego, kod ATC: R07AX31.

#### Mechanizm działania [63]

TEZ jest wybiórczym korektorem CFTR. Poprzez wiązanie się z pierwszą domeną obejmującą błonę białka CFTR TEZ ułatwia przetwarzanie i transport na poziomie komórkowym prawidłowych oraz wielu zmutowanych postaci białka CFTR (w tym F508del-CFTR). W warunkach *in vitro* zwiększenie ilości białka CFTR dostarczanego na powierzchnię komórki prowadzi do zwiększenia transportu jonów chlorkowych.

IVA wzmacnia działanie białka CFTR zwiększając prawdopodobieństwo otwarcia się kanału CFTR na powierzchni komórki (wpływ na bramkowanie) i tym samym zwiększa transport jonów chlorkowych. Działanie IVA jest zależne od obecności białka CFTR na powierzchni komórki. IVA może wzmacniać działanie białka CFTR dostarczanego na powierzchnię komórki dzięki TEZ, prowadząc do dodatkowego zwiększenia transportu jonów chlorkowych w porównaniu z dowolną z tych substancji czynnych podawanych w monoterapii.

W badaniach *in vitro* prowadzonych na materiale pobranym od pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del terapia skojarzona (TEZ/IVA) prowadzi do zwiększenia ilości i aktywności białka CFTR na powierzchni komórek. W następstwie tego działania zwiększa się grubość warstwy płynu na powierzchni tkanek układu oddechowego oraz częstość ruchu rzęsek komórek ludzkiego nabłonka oskrzelowego.

Dokładne mechanizmy usprawniające przetwarzanie i transport komórkowy białka F508del-CFTR (TEZ) oraz wzmacnianie jego działania (IVA) są nieznane.

#### Postać farmaceutyczna [63]

Produkt leczniczy Symkevi® (TEZ/IVA, 50 mg/75 mg oraz 100 mg/150 mg) występuje w postaci tabletek powlekanych.

## Wskazania do stosowania [63]

Produkt leczniczy Symkevi® jest wskazany do stosowania w schemacie leczenia skojarzonego z IVA w postaci tabletek w leczeniu pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku co najmniej 6 lat, którzy są :

- homozygotycznych pod względem mutacji F508del, 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.

Produkt leczniczy Symkevi® powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu mukowiscydozy. Jeżeli genotyp pacjenta nie jest znany, należy przeprowadzić genotypowanie z wykorzystaniem dokładnej i sprawdzonej metody w celu potwierdzenia obecności wskazanej mutacji genu CFTR.

Produktu leczniczego Symkevi® w skojarzeniu z IVA nie należy przepisywać pacjentom chorym na mukowiscydozę, którzy są heterozygotyczni pod względem mutacji F508del mającym drugą mutację inną niż określone we wskazaniu do stosowania terapii skojarzonej.

## Dawkowanie i sposób podawania [63]

Zalecenia dotyczące dawkowania leku u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku co najmniej 6 lat przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 21).

**Tabela 21.**  
Zalecenia dotyczące dawkowania dla pacjentów w wieku co najmniej 6 lat

Wiek	Rano (1 tabletką)	Wieczorem (1 tabletką)
6 do <12 lat, masa ciała <30 kg	50 mg TEZ / 75 mg IVA	75 mg IVA
6 do <12 lat, masa ciała ≥30 kg	100 mg TEZ / 150 mg IVA	150 mg IVA
≥12 lat	100 mg TEZ / 150 mg IVA	150 mg IVA

W przypadku pominięcia dawki porannej lub wieczornej należy przyjąć pominiętą dawkę jak najszybciej i kontynuować stosowanie produktu według dotychczasowego schematu jeśli od pominięcia dawki nie minęło więcej niż 6 godzin. W przeciwnym wypadku należy przyjąć kolejną zaplanowaną dawkę o zwykłej porze z pominięciem poprzedniej.

W trakcie leczenia należy unikać pokarmów i napojów zawierających grejpfruty lub gorzkie pomarańcze.

## Przeciwwskazania [63]

Produkt leczniczy Symkevi® przeciwwskazany jest w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego.

## Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności [63]

- Ze względu na możliwe zwiększenie aktywności aminotransferaz w trakcie terapii produktem leczniczym Symkevi® w skojarzeniu z IVA, zaleca się przeprowadzenie u wszystkich pacjentów prób czynnościowych wątroby przed rozpoczęciem leczenia oraz co 3 miesiące w trakcie pierwszego roku leczenia i raz do roku w kolejnych latach. U wszystkich pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła zwiększona aktywność aminotransferaz, należy rozważyć częstsze przeprowadzanie prób czynnościowych wątroby. W przypadku istotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz należy przerwać podawanie produktu leczniczego i ściśle monitorować wyniki badań laboratoryjnych aż do ustąpienia tych nieprawidłowości. Po zmniejszeniu się aktywności aminotransferaz należy rozważyć korzyści i ryzyko związane z kontynuacją leczenia.
- Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Symkevi® w skojarzeniu z IVA u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, chyba że spodziewane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko.
- Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania produktu leczniczego Symkevi® w skojarzeniu z IVA u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek.
- Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Symkevi® w skojarzeniu z IVA po przebytych przeszczepie narządu ze względu na brak dostępnych badań w tej populacji pacjentów.
- Nie zaleca się jednoczesnego podawania silnych induktorów CYP3A z produktem leczniczym Symkevi® w skojarzeniu z IVA, ze względu na możliwość zmniejszenia ich skuteczności.
- Jednoczesne stosowanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A wiąże się z koniecznością dostosowania dawek produktu leczniczego Symkevi® w skojarzeniu z IVA.
- U dzieci i młodzieży, u których rozpoczynana jest terapia, zaleca się wykonywanie badań okulistycznych przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem leczniczym Symkevi® w skojarzeniu z IVA ze względu na zgłaszane przypadki wystąpienia niewrodzonego zmętnienia soczewki bez wpływu na ostrość widzenia.
- Lek zawiera mniej niż 1mmol (23mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## Zdarzenia niepożądane [63]

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi u pacjentów stosujących produkt leczniczy Symkevi® w skojarzeniu z IVA w ramach badań klinicznych III fazy były: ból głowy (14%) oraz zapalenie nosa i gardła (12%).

Zdarzenia niepożądane obserwowane podczas leczenia produktem leczniczym Symkevi® w skojarzeniu z IVA u pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych III fazy, które raportowano bardzo często i często przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 22).

**Tabela 22.**

**Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane obserwowane podczas leczenia produktem leczniczym Symkevi® w skojarzeniu z IVA i podczas leczenia IVA w monoterapii [63]**

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie nosa i gardła, ból głowy, zawroty głowy, ból jamy ustnej i gardła, niedrożność nosa, ból brzucha, biegunka, zwiększona aktywność aminotransferazy, wysypka, obecność bakterii w płwocinie	Zapalenie błony śluzowej nosa, ból ucha, uczucie dyskomfortu w uchu, szumy uszne, przekrwienie błony bębenkowej, zaburzenia czynności układu przedsionkowego, niedrożność zatok, zaczerwienie gardła, nudności, zmiana guzkowata w piersi

### Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu [63]

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

### Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu [63]

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 października 2018 roku. W dniu 25 listopada 2020 r. wskazanie rejestracyjne zostało poszerzone o populację pacjentów w wieku 6–11 lat.

Ważne na terytorium Unii Europejskiej.

### Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2021 roku produkt leczniczy Symkevi® nie jest obecnie refundowany w Polsce [87].

## 6.2. Kalydeco®

### Grupa farmakoterapeutyczna [59]

Inne produkty stosowane w chorobach układu oddechowego, kod ATC: R07AX01

### Mechanizm działania [59]

IVA wzmacnia działanie białka CFTR zwiększając prawdopodobieństwo otwarcia się kanału CFTR na powierzchni komórki (także w przypadku występowania określonych mutacji bramkowania) i tym

samym zwiększa transport jonów chlorkowych. Działanie IVA jest zależne od obecności białka CFTR na powierzchni komórki.

Dokładny mechanizm wzmocnienia przez IVA działania niezmutowanego białka CFTR i niektórych zmutowanych postaci tego białka w zakresie zwiększenia światła kanałów jonowych nie został dokładnie poznany.

### **Postać farmaceutyczna [59]**

Produkt leczniczy Kalydeco® (IVA 150 mg i 75 mg) występuje w postaci tabletek powlekanych oraz granulatu w saszetce (IVA 20 mg, 50 mg, 75mg)

### **Wskazania do stosowania [59]**

**Produkt leczniczy Kalydeco® jest wskazany do stosowania w schemacie leczenia skojarzonego z tabletkami zawierającymi TEZ i IVA w leczeniu pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku 6 lat i starszych:**

- homozygotycznych pod względem mutacji F508del, 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.

Produkt leczniczy Kalydeco® jest również wskazany do stosowania:

- w postaci tabletek:
  - w monoterapii u dorosłych, młodzieży i dzieci z CF w wieku 6 lat i starszych oraz o masie ciała 25 kg i większej, z mutacją R117H genu CFTR lub jedną z następujących mutacji bramkowania (klasy III) genu CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R;
  - w schemacie leczenia skojarzonego z tabletkami zawierającymi IVA, TEZ i ELE w leczeniu dorosłych i młodzieży z mukowiscydozą w wieku 12 lat i starszych, którzy są homozygotami pod względem mutacji F508del lub którzy są heterozygotami dla F508del w genie CFTR z mutacją warunkującą minimalną funkcję CFTR (MF);
- w postaci granulatu:
  - w leczeniu niemowląt w wieku co najmniej 4 miesięcy, małych dzieci i dzieci z mukowiscydozą o masie ciała od 5 kg do mniej niż 25 kg, z mutacją R117H genu CFTR lub jedną z następujących mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R.

Produkt Kalydeco® powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu mukowiscydozy. Jeżeli genotyp pacjenta nie jest znany, przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić genotypowanie z wykorzystaniem dokładnej i sprawdzonej metody, w celu potwierdzenia obecności wskazanej mutacji genu CFTR.



## Dawkowanie i sposób podawania [59]

Dawkowanie IVA w schemacie leczenia skojarzonego z TEZ i IVA w postaci tabletek przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 23).

**Tabela 23.**  
**Zalecenia dotyczące dawkowania IVA w schemacie leczenia skojarzonego z TEZ i IVA**

Wiek	Rano (1 tabletką)	Wieczorem (1 tabletką)
6 do <12 lat, masa ciała <30 kg	50 mg TEZ / 75 mg IVA	75 mg IVA
6 do <12 lat, masa ciała ≥30 kg	100 mg TEZ / 150 mg IVA	150 mg IVA
≥12 lat	100 mg TEZ / 150 mg IVA	150 mg IVA

Poranną i wieczorną dawkę należy przyjmować w odstępie około 12 godzin, z posiłkiem zawierającym tłuszcz.

Pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Kalydeco® w skojarzeniu z produktem złożonym zawierającym TEZ i IVA należy poinstruować, by nie przyjmowali jednocześnie więcej niż jednej dawki dowolnej z tabletek.

## Przeciwwskazania [59]

IVA przeciwwskazany jest w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego.

## Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności [59]

- Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Kalydeco® w monoterapii pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR.
- Nie określono skuteczności klinicznej produktu leczniczego Kalydeco® u pacjentów z mutacją G970R genu CFTR.
- Jeśli jest to możliwe, należy określić fazę wariantu poliT zidentyfikowanego z mutacją R117H, ponieważ może być to pomocne podczas oceny zasadności leczenia pacjentów z mutacją R117H.
- Ze względu na możliwe zwiększenie aktywności aminotransferaz w trakcie terapii produktem leczniczym Kalydeco® zaleca się przeprowadzenie u wszystkich pacjentów prób czynnościowych wątroby przed rozpoczęciem leczenia oraz co 3 miesiące w trakcie pierwszego roku leczenia i raz do roku w kolejnych latach. U wszystkich pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła zwiększona aktywność aminotransferaz, należy rozważyć częstsze przeprowadzanie prób czynnościowych wątroby. W przypadku istotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz należy przerwać podawanie produktu leczniczego i ściśle monitorować wyniki badań laboratoryjnych aż do

ustąpienia tych nieprawidłowości. Po zmniejszeniu się aktywności aminotransferaz należy rozważyć korzyści i ryzyko związane z kontynuacją leczenia.

- Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Kalydeco® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, chyba że spodziewane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko.
- Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania produktu leczniczego Kalydeco® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek.
- U pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie zaleca się stosowania IVA w schemacie leczenia skojarzonego z IVA, TEZ i ELE.
- Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania iwakaftoru, zarówno w monoterapii, jak iw schematach skojarzonych zawierających TEZ i IVA lub IVA, TEZ i ELE, u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek.
- Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Kalydeco® po przebyłym przeszczepie narządu ze względu na brak dostępnych badań w tej populacji pacjentów.
- Nie zaleca się jednoczesnego podawania silnych induktorów CYP3A z produktem leczniczym Kalydeco®, ze względu na możliwość zmniejszenia skuteczności leczenia.
- Jednoczesne stosowanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A wiąże się z koniecznością dostosowania dawek produktu leczniczego Kalydeco®.
- U dzieci, u których rozpoczynana jest terapia, zaleca się wykonywanie badań okulistycznych przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem leczniczym Kalydeco® ze względu na zgłaszane przypadki wystąpienia niewrodzonego zmętnienia soczewki bez wpływu na ostrość widzenia.
- Produkt Kalydeco® zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.
- Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **Zdarzenia niepożądane [59]**

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, otrzymujących IVA były: ból głowy (23,9%), ból jamy ustnej i gardła (22%), zakażenie górnych dróg oddechowych (22%), niedrożność nosa (20,2%), ból brzucha (15,6%), zapalenie jamy nosowo-gardłowej (14,7%), biegunka (12,8%), zawroty głowy (9,2%), wysypka (12,8%) oraz bakterie w płwocinie (12,8%).

U pacjentów w wieku od 2 do mniej niż 6 lat najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były niedrożność nosa (26,5%), zakażenie górnych dróg oddechowych (23,5%), zwiększona aktywność aminotransferaz (14,7%), wysypka (11,8%) oraz bakterie w płwocinie (11,8%).

Zdarzenia niepożądane obserwowane u pacjentów otrzymujących IVA w badaniach klinicznych (kontrolowanych placebo i niekontrolowanych) występujące bardzo często i często przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 22).

**Tabela 24.**

**Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych IVA w monoterapii i (lub) w schematach leczenia skojarzonego [59]**

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, ból głowy, zawroty głowy, ból jamy ustnej i gardła, niedrożność nosa, ból brzucha, biegunka, zwiększona aktywność aminotransferaz, wysypka, bakterie w płwocinie	Grypa*, zapalenie błony śluzowej nosa, hipoglikemia*, ból ucha, uczucie dyskomfortu w uchu, szумы w uszach, przekrwienie błony bębenkowej, zaburzenia czynności układu przedsionkowego, zaburzenia oddychania*, wodnisty katar*, niedrożność zatok, zaczerwienienie gardła, ból w nadbrzuszu*, wzdęcia*, nudności**, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej*, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej*, trądzik*, świąd*, guzy piersi, zwiększona aktywność kinazy fosfokreatynowej we krwi*

\* Zgłaszane w badaniach klinicznych dotyczących IVA w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym IVA, TEZ i ELE.

\*\*Zgłaszane tylko w badaniach klinicznych dotyczących IVA w skojarzeniu z produktem złożonym zawierającym TEZ i IVA.

### Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu [59]

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

### Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia pozwolenia [59]

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 lipca 2012 roku

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 kwietnia 2017 roku

Ważne na terytorium Unii Europejskiej

### Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2021 roku produkt leczniczy Kalydeco® jest refundowany w Polsce w ramach programu lekowego B.112: Leczenie mukowiscydozy (ICD-10 E84) u chorych z mukowiscydozą w wieku 12 miesięcy i starszych z potwierdzonym wystąpieniem jednej z wymienionych mutacji, w przynajmniej 1 allelu genu CFTR: mutacja bramkująca genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R [87].

## 6.3. Najlepsze leczenie wspomagające

Aktualnie w leczeniu CF w Polsce dostępne są terapie wyłącznie o charakterze objawowym, które stosowane są w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta. Nie stanowią one alternatywy dla leczenia przyczynowego, są natomiast jego uzupełnieniem.

Chorzy z CF mają dostęp do szeregu preparatów wykorzystywanych przede wszystkim w terapii inhalacyjnej układu oddechowego, w tym leków mukolitycznych, antybiotyków, leków rozkurczających oskrzela. Dodatkowo leczenie refundowane obejmuje również suplementację enzymów trzustkowych, preparaty kwasów żółciowych oraz wybrane środki spożywcze specjalnego przeznaczenia dietetycznego.

Szczegółowe dane dotyczące finansowania stosowanych preparatów przedstawiono w Aneks B.

## 7. Bibliografia

1. 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.
2. Gajewski P. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. 2019.
3. Cystic Fibrosis Mutation Database: Statistics. Dostęp: <http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html> (27.5.2020).
4. Sands D, Walicka-Serzysko K, Doniec Z, Mastalerz-Migas A, Batura-Gabryel H, Pierzchała W. (2017) ReKOMendacje Postępowania w mukowiscydozie (cystic fibrosis; CF) dla lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej – KOMPAS CF – część 1. *Pediatrics Polska* 92(4):431–445.
5. De Boeck K. (2020) Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr* 109(5):893–899.
6. Cuyx S, De Boeck K. (2019) Treating the Underlying Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Defect in Patients with Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 40(06):762–774.
7. Davis PB, Schluchter MD, Konstan MW. (2004) Relation of sweat chloride concentration to severity of lung disease in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 38(3):204–209.
8. Wilschanski M, Dupuis A, Ellis L, Jarvi K, Zielenski J, Tullis E, Martin S, Corey M, Tsui L-C, Durie P. (2006) Mutations in the cystic fibrosis transmembrane regulator gene and in vivo transepithelial potentials. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 174(7):787–794.
9. Katkin JP, Mallory GB, Hoppin AG. (2020) Cystic fibrosis: Genetics and pathogenesis. *UpToDate*.
10. Montgomery G., Howenstine M. (2010) Mukowiscydoza. *Pediatrics po Dyplomie* 14(6):.
11. Walkowiak J, Sands D, Nowakowska A, Piotrowski R, Zybert K, Herzig K-H, Milanowski A. (2005) Early decline of pancreatic function in cystic fibrosis patients with class 1 or 2 CFTR mutations. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 40(2):199–201.
12. McKone EF, Goss CH, Aitken ML. (2006) CFTR Genotype as a Predictor of Prognosis in Cystic Fibrosis. *Chest* 130(5):1441–1447.
13. Sands D, Walicka-Serzysko K, Doniec Z, Mastalerz-Migas A, Batura-Gabryel H, Pierzchała W. (2017) ReKOMendacje Postępowania w mukowiscydozie (cystic fibrosis; CF) dla lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej – KOMPAS CF – część 2. *Pediatrics Polska* 92(5):602–614.
14. Sands D (red.). (2019) Opieka nad chorymi na mukowiscydozę w Polsce. Stan obecny i rekomendacje poprawy. Raport. Dostęp: [https://www.mukowiscydoza.pl/images/aktual/Raport\\_Opieka\\_nad\\_chorymi\\_na\\_mukowiscydoz%C4%99\\_w\\_Polsce.pdf](https://www.mukowiscydoza.pl/images/aktual/Raport_Opieka_nad_chorymi_na_mukowiscydoz%C4%99_w_Polsce.pdf) (28.4.2020).
15. (2018) Program badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2019-2022. Ministerstwo Zdrowia Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/5568a096-05e8-4147-8687-f4cfacda4f3e> (28.4.2020).
16. Cofa S, Sands D, Skorupa W, Goździk-Spychalska J, Nowicka A, Staszak-Kowalska R, Walicka-Serzysko K, Zybert K, Woś H, Walkowiak J. (2016) Komentarz: Standardy opieki Europejskiego Towarzystwa Mukowiscydozy: wytyczne i najlepsze praktyki. *Pediatrics Polska* 91:S54–S58.
17. Mejza F. Spirometria. *Medycyna Praktyczna*, Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/68602> (28.5.2020).
18. (2016) CDR Clinical Review Report for Kalydeco.51.
19. Dymek A, Dymek T, Starczewska-Dymek L, Doniec Z. (2016) LCI/FRC – metoda wyplukiwania azotu z użyciem testu wielokrotnego oddechu w praktyce klinicznej. *Alergia* 4/2016:25–27.
20. Fuchs SI, Gappa M, Eder J, Unsinn KM, Steinkamp G, Ellemunter H. (2014) Tracking Lung Clearance Index and chest CT in mild cystic fibrosis lung disease over a period of three years. *Respir Med* 108(6):865–874.
21. Horsley AR, Gustafsson PM, Macleod KA, Saunders C, Greening AP, Porteous DJ, Davies JC, Cunningham S, Alton EFWF, Innes JA. (2008) Lung clearance index is a sensitive, repeatable and practical measure of airways disease in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 63(2):135–140.
22. O’Sullivan BP, Freedman SD. (2009) Cystic fibrosis. *The Lancet* 373(9678):1891–1904.
23. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. (2002) *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 34(2):91–100.
24. (2019) Cystic Fibrosis strength in numbers. UK Cystic Fibrosis Registry. Annual Data Report 2018. [cysticfibrosis.org.uk](http://cysticfibrosis.org.uk).

25. Zolin A, Orenti A, Naehrlich L, Jung A, van Rens J. (2020) ECFS Patient Registry Annual Data Report. 2018 data. ECFS Dostęp: [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSRPR\\_Report\\_2018\\_v1.4.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSRPR_Report_2018_v1.4.pdf).
26. Boer K de, Vandemheen KL, Tullis E, Doucette S, Fergusson D, Freitag A, Paterson N, Jackson M, Loughheed MD, Kumar V, Aaron SD. (2011) Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* 66(8):680–685.
27. Poplawska K, Berthiaume Y, Middleton PG, Prados C. (2016) Frequency and treatment of pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation (Abstract 211). *30th Annual North American Cystic Fibrosis Conference*.
28. Collaco JM, Green DM, Cutting GR, Naughton KM, Mogayzel PJ. (2010) Location and duration of treatment of cystic fibrosis respiratory exacerbations do not affect outcomes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 182(9):1137–1143.
29. Waters V, Atenafu EG, Salazar JG, Lu A, Yau Y, Matukas L, Tullis E, Ratjen F. (2012) Chronic *Stenotrophomonas maltophilia* infection and exacerbation outcomes in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 11(1):8–13.
30. 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.
31. 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.
32. Zolin A., Orenti A., Naehrlich L., van Rens J. (2019) ECFSRPR Annual Report 2017. Dostęp: [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSRPR\\_Report2017\\_v1.3.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSRPR_Report2017_v1.3.pdf) (27.4.2020).
33. Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, Pasta DJ, Craib ML, Silva SJ, Stokes DC, Wohl MEB, Wagener JS, Regelman 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.
34. 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.
35. 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.
36. Zemel BS, Jawad AF, FitzSimmons S, Stallings VA. (2000) Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. *J. Pediatr.* 137(3):374–380.
37. Peterson ML, Jacobs DR, Milla CE. (2003) Longitudinal changes in growth parameters are correlated with changes in pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 112(3 Pt 1):588–592.
38. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. (2008) Evidence-Based Practice Recommendations for Nutrition-Related Management of Children and Adults with Cystic Fibrosis and Pancreatic Insufficiency: Results of a Systematic Review. *Journal of the American Dietetic Association* 108(5):832–839.
39. Sharma R, Florea VG, Bolger AP, Doehner W, Florea ND, Coats AJ, Hodson ME, Anker SD, Henein MY. (2001) Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 56(10):746–750.
40. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. (2003) Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *The Lancet* 361(9370):1671–1676.
41. Kerem E, Corey M, Kerem B, Rommens J, Markiewicz D, Levison H, Tsui L-C, Durie P. (1990) The Relation between Genotype and Phenotype in Cystic Fibrosis — Analysis of the Most Common Mutation ( $\Delta F_{508}$ ). *N Engl J Med* 323(22):1517–1522.
42. De Lisle RC, Borowitz D. (2013) The cystic fibrosis intestine. *Cold Spring Harb Perspect Med* 3(9):a009753.
43. Kobelska-Dubiel N, Klineciewicz B, Cichy W. (2014) Liver disease in cystic fibrosis. *pg* 3:136–141.
44. Olesen HV, Drevinek P, Gulmans VA, Hatziaorou E, Jung A, Mei-Zahav M, Stojnic N, Thomas M, Zolin A. (2019) Cystic fibrosis related diabetes in Europe: Prevalence, risk factors and outcome; Olesen et al. *Journal of Cystic Fibrosis* 0(0):
45. Buzzetti R, Alicandro G, Minicucci L, Notarnicola S, Furnari ML, Giordano G, Lucidi V, Montemiro E, Raia V, Magazzù G, Vieni G, Quattrucci S, Ferrazza A, Gagliardini R, Cirilli N, i in. (2012) Validation of a predictive survival model in Italian patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 11(1):24–29.
46. Liou TG, Adler FR, FitzSimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. (2001) Predictive 5-Year Survivorship Model of Cystic Fibrosis. *American Journal of Epidemiology* 153(4):345–352.
47. Liou TG, Adler FR. (2015) WS18.4 Five-year survivorship in cystic fibrosis: Outcomes improve but the disease remains the same. *Journal of Cystic Fibrosis* 14:S33.

48. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual Data Report 2018. Cystic Fibrosis Foundation Dostęp: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2018-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>.
49. The Canadian Cystic Fibrosis Registry. Annual Data Report 2018. Cystic Fibrosis Canada Dostęp: <https://www.cysticfibrosis.ca/uploads/RegistryReport2018/2018RegistryAnnualDataReport.pdf>.
50. Desai S, Wong H, Sykes J, Stephenson AL, Singer J, Quon BS. (2018) Clinical Characteristics and Predictors of Reduced Survival for Adult-diagnosed Cystic Fibrosis. Analysis of the Canadian CF Registry. *Ann Am Thorac Soc* 15(10):1177–1185.
51. Texereau J, Jamal D, Choukroun G, Burgel P-R, Diehl J-L, Rabbat A, Loirat P, Parrot A, Duguet A, Coste J, Dusser D, Hubert D, Mira J-P. (2006) Determinants of mortality for adults with cystic fibrosis admitted in Intensive Care Unit: a multicenter study. *Respir Res* 7:14.
52. Nkam L, Lambert J, Latouche A, Bellis G, Burgel P, Hocine MN. (2017) A 3-year prognostic score for adults with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 16(6):702–708.
53. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Barben J, Flume PA, Hodková P, Kashirskaya N, Kirszenbaum MN, Madge S, Oxley H, i in. (2018) ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *Journal of Cystic Fibrosis* 17(2):153–178.
54. Habib A-RR, Manji J, Wilcox PG, Javer AR, Buxton JA, Quon BS. (2015) A systematic review of factors associated with health-related quality of life in adolescents and adults with cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 12(3):420–428.
55. (2019) Lung Transplantation. Pediatric Recipients. The International Society for Heart and Lung Transplantation Dostęp: <https://ishltregistries.org/registries/slides.asp?year=2019>.
56. (2019) Lung Transplantation. Adult Recipients. The International Society for Heart and Lung Transplantation Dostęp: <https://ishltregistries.org/registries/slides.asp?year=2019>.
57. CFTR Modulator Therapies. Cystic Fibrosis Foundation Dostęp: <https://www.cff.org/Life-With-CF/Treatments-and-Therapies/Medications/CFTR-Modulator-Therapies/>.
58. Shiferaw D, Faruqi S. (2019) Profile of tezacaftor/ivacaftor combination and its potential in the treatment of cystic fibrosis. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 15:1029–1040.
59. ChPL Kalydeco. Dostęp: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201125149634/anx\\_149634\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201125149634/anx_149634_pl.pdf) (14.1.2021).
60. (2019) Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) w ramach programu lekowego: „Leczenie mukowiscydozy (ICD-10 E84)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4331.45.2019. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/176/AWA/176\\_awa\\_ot\\_4331\\_45\\_2019\\_kalydeco\\_mu kowiscydoza\\_bip.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/176/AWA/176_awa_ot_4331_45_2019_kalydeco_mu kowiscydoza_bip.pdf).
61. ChPL Kaftrio. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_pl.pdf) (9.10.2020).
62. ChPL Orkambi. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orkambi-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orkambi-epar-product-information_pl.pdf) (1.6.2020).
63. ChPL Symkevi. Dostęp: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201125149494/anx\\_149494\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201125149494/anx_149494_pl.pdf) (28.4.2020).
64. 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.
65. Ren CL, Morgan RL, Oermann C, Resnick HE, Brady C, Campbell A, DeNagel R, Guill M, Hoag J, Lipton A, Newton T, Peters S, Willey-Courand DB, Naureckas ET. (2018) Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guidelines. Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy in Patients with Cystic Fibrosis. *Annals ATS* 15(3):271–280.
66. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, Kashirskaya N, Munck A, Ratjen F, Schwarzenberg SJ, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Taccetti G, Ullrich G, Wolfe S. (2014) European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *Journal of Cystic Fibrosis* 13:S23–S42.
67. Simon R.H., Mallory G.B., Hoppin A.G. (2020) Cystic fibrosis: Treatment with CFTR modulators. (27.5.2020).
68. Ziaian T, Sawyer MG, Reynolds KE, Carbone JA, Clark JJ, Baghurst PA, Couper JJ, Kennedy D, Martin AJ, Staugas RE, French DJ. (2006) Treatment burden and health-related quality of life of children with diabetes, cystic fibrosis and asthma. *J Paediatr Child Health* 42(10):596–600.
69. Sawicki GS, Sellers DE, Robinson WM. (2009) High treatment burden in adults with cystic fibrosis: Challenges to disease self-management. *Journal of Cystic Fibrosis* 8(2):91–96.
70. Bonowicz M. (2016) Fizjoterapia w mukowiscydozie. Doświadczenia własne. *Praktyczna fizjoterapia & rehabilitacja* (72):68–71.
71. Zubrzycka R. (2014) Uszkodzony gen: o problemach osób z mukowiscydozą i ich rodzin. *Niepełnosprawność* (15):140–150.

72. Suthoff E, Mainz JG, Cox DW, Thorat T, Grosseohme DH, Fridman M, Sawicki GS, Rosenfeld M. (2019) Caregiver Burden Due to Pulmonary Exacerbations in Patients with Cystic Fibrosis. *J. Pediatr.* 215:164-171.e2.
73. Quittner AL, Goldbeck L, Abbott J, Duff A, Lambrecht P, Solé A, Tibosch MM, Bergsten Brucefors A, Yüksel H, Catastini P, Blackwell L, Barker D. (2014) Prevalence of depression and anxiety in patients with cystic fibrosis and parent caregivers: results of The International Depression Epidemiological Study across nine countries. *Thorax* 69(12):1090–1097.
74. Modi AC, Driscoll KA, Montag-Leifling K, Acton JD. (2011) Screening for symptoms of depression and anxiety in adolescents and young adults with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 46(2):153–159.
75. WHO | Genes and human diseases. Dostęp: <http://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/> (21.5.2020).
76. Dane dotyczące polskiej populacji z European Cystic Fibrosis Society Patient Registry - Poland. Materiały przekazane przez Zamawiającego.
77. (2019) Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Orkambi (lumakaftor+iwakaftor) w ramach programu lekowego: „Leczenie mukowiscydozy lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (ICD-10 E84)” - Analiza weryfikacyjna - Nr: OT.4331.36.2019. Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/143/AWA/143\\_AWA\\_OT\\_4331\\_36\\_2019\\_Orkambi\\_mukowiscydoza\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/143/AWA/143_AWA_OT_4331_36_2019_Orkambi_mukowiscydoza_BIP.pdf).
78. NBS CF working group, Sobczyńska-Tomaszewska A, Ołtarzewski M, Czarska K, Wertheim-Tysarowska K, Sands D, Walkowiak J, Bal J, Mazurczak T. (2013) Newborn screening for cystic fibrosis: Polish 4 years' experience with CFTR sequencing strategy. *Eur J Hum Genet* 21(4):391–396.
79. Ziętkiewicz E, Rutkiewicz E, Pogorzelski A, Klimek B, Voelkel K, Witt M. (2014) CFTR mutations spectrum and the efficiency of molecular diagnostics in Polish cystic fibrosis patients. *PLoS ONE* 9(2):e89094.
80. Gad B, Kostrzewska K. (2021) Analiza wpływu na budżet. Symkevi (tezakaftor/iwakaftor) w skojarzeniu z iwakaftorem w terapii pacjentów ≥6 r.ż. z mukowiscydozą. HTA Consulting.
81. Mielus M, Walicka-Serzysko K, Sands D. (2019) Rozpoznawanie i leczenie mukowiscydozy - najważniejsze informacje z wytycznych European Cystic Fibrosis Society 2018. *Medycyna Praktyczna* 6:1–17.
82. (2017) Cystic fibrosis: diagnosis and management NICE guideline [NG78]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng78> (26.5.2020).
83. (2018) Cystic fibrosis Quality standard [QS168]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs168> (29.5.2020).
84. Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiliadis D, Hoag JB, Lubsch L, Hazle L, Sabadosa K, Marshall B. (2013) CFF 2013. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. *Am J Respir Crit Care Med* 187(7):680–689.
85. (2019) Interdisciplinary Working Group for Cystic Fibrosis Treatment of Czech Medical Association. Position statement for treatment of CF by CFTRm. Ceska Lekarska Spolecnost J.E. Purkyne.
86. Simon R.H., Mallory G.B., Hoppin A.G. (2020) Cystic fibrosis: Overview of the treatment of lung disease. (27.5.2020).
87. HTA Consulting. IkarPRO. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (15.1.2021).
88. (2019) Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 167/2019/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. Dostęp: [https://www.nfz.gov.pl/download/gfx/nfz/pl/defaultaktualnosci/293/7081/1/2019\\_167\\_dsoz\\_2\\_4.zip](https://www.nfz.gov.pl/download/gfx/nfz/pl/defaultaktualnosci/293/7081/1/2019_167_dsoz_2_4.zip) (27.5.2020).
89. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 5 czerwca 2019 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20190001267> (26.5.2020).
90. (2019) Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 183/2019/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzajach rehabilitacja lecznicza oraz programy zdrowotne w zakresie świadczeń - leczenie dzieci i dorosłych ze śpiączką. NFZ Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1832019dsoz,7105.html>.
91. (2020) Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 23/2020/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. NFZ Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-232020dsoz,7134.html>.
92. Kopciuch D, Zaprutko T, Paczkowska A, Nowakowska E. (2017) Analysis of costs and regiment of cystic fibrosis treatment in adult patients in Poland. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research* 74(4):1265.
93. Rekomendacja SMC. Symkevi. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tezacaftor-ivacaftor-symkevi-full-smc2183/> (28.4.2020).
94. NICE. Data collection agreement. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/data-collection-agreement> (12.10.2020).



95. (2019) Cystic Fibrosis Trust. Breakthrough on Orkambi and Symkevi in Scotland. Dostęp: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/news/breakthrough-on-orkambi-and-symkevi-in-scotland> (12.10.2020).
96. (2019) Rekomendacja PBAC. Symdeko (F508 deletion). Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-03/files/tezacaftor-with-ivacaftor-f508del-psd-march-2019.pdf> (28.4.2020).
97. (2019) Rekomendacja PBAC. Symdeko (RF mutation). Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-03/files/tezacaftor-with-ivacaftor-RFmutation-psd-march-2019.pdf>.
98. (2019) Rekomendacja PBAC. Symdeko. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/tezacaftor-and-ivacaftor-psd-november-2019.pdf> (28.4.2020).
99. (2019) IQWiG 2019 (Nr. 727). Tezacaftor/ivacaftor (cystic fibrosis). Dostęp: [https://www.iqwig.de/download/G18-20\\_Tezacaftor-Ivacaftor\\_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/G18-20_Tezacaftor-Ivacaftor_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V_V1-0.pdf) (28.4.2020).
100. (2019) Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tezacaftor/Ivacaftor (Zystische Fibrose, F508del-Mutation, ≥ 12 Jahre) - Gemeinsamer Bundesausschuss. Dostęp: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/416/#dossier> (27.5.2020).
101. (2019) IQWiG 2019 (Nr. 844). Ivacaftor (Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del Mutation, homozygot). Dostęp: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3241/2019-09-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Ivacaftor\\_D-476.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3241/2019-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ivacaftor_D-476.pdf) (23.5.2020).
102. (2020) Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, homozygot bzgl. F508del, ≥ 12 Jahre, Kombination mit Tezacaftor) - Gemeinsamer Bundesausschuss. Dostęp: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/481/#dossier> (27.5.2020).
103. (2019) IQWiG 2019 (Nr. 842). Ivacaftor (Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del Mutation, heterozygot). (23.5.2020).
104. (2020) Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, heterozygot bzgl. F508del, ≥ 12 Jahre, Kombination mit Tezacaftor) - Gemeinsamer Bundesausschuss. Dostęp: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/482/#dossier> (27.5.2020).
105. Gesundheitspolitik: G-BA sieht Zusatznutzen von Kalydeco, jedoch nicht in Kombination mit Symkevi. Dostęp: <https://www.muko.info/einzelansicht/gesundheitspolitik-g-ba-sieht-zusatznutzen-von-kalydeco-jedoch-nicht-in-kombination-mit-symkevi> (23.5.2020).
106. Gesundheitspolitik: Besorgnis wegen G-BA Beschluss. Dostęp: <https://www.muko.info/einzelansicht/gesundheitspolitik-besorgnis-wegen-g-ba-beschluss-kein-zusatznutzen-fuer-kalydeco-in-kombination-m> (27.5.2020).
107. (2016) Frühe Nutzenbewertung nach AMNOG und Auswirkungen auf die Vertragsärzte. Dostęp: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201601/043h/index.php> (27.5.2020).
108. (2020) Rekomendacja HAS. Kalydeco, Symkevi. Dostęp: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18280\\_SYMKEVI\\_KALYDECO\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT18280&18279.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18280_SYMKEVI_KALYDECO_PIC_INS_AvisDef_CT18280&18279.pdf) (23.5.2020).
109. (2018) ICER 2018. Modulator Treatments for Cystic Fibrosis: Effectiveness and Value. Final Evidence Report and Meeting Summary. Dostęp: [https://icer-review.org/wp-content/uploads/2017/10/CF\\_Final\\_Evidence\\_Report\\_06082018.pdf](https://icer-review.org/wp-content/uploads/2017/10/CF_Final_Evidence_Report_06082018.pdf) (27.5.2020).
110. (2020) ICER 2020. Modulator Treatments for Cystic Fibrosis: Effectiveness and Value. Evidence Report. Dostęp: [https://icer-review.org/wp-content/uploads/2019/09/ICER\\_CF\\_Evidence\\_Report\\_042720.pdf](https://icer-review.org/wp-content/uploads/2019/09/ICER_CF_Evidence_Report_042720.pdf) (27.5.2020).
111. (2019) CADTH Common Drug Review. Reports. Tezacaftor/ivacaftor. Dostęp: <https://www.cadth.ca/tezacaftorivacaftor> (27.5.2020).
112. (2019) Tezacaftor and ivacaftor combination therapy for treating cystic fibrosis with the F508del mutation [ID1303] - In development [GID-TA10277]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10277> (28.4.2020).
113. (2019) Data collection agreement. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/data-collection-agreement> (27.5.2020).
114. (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>.
115. 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](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf) (20.3.2017).

116. Stanojevic S, Ratjen F. (2016) Physiologic endpoints for clinical studies for cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 15(4):416–423.
117. Wu AC, Kiley JP, Noel PJ, Amur S, Burchard EG, Clancy JP, Galanter J, Inada M, Jones TK, Kropski JA, Loyd JE, Noguee 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.
118. (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](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis-first-version_en.pdf).
119. VanDevanter DR, Konstan MW. (2012) Outcome measures for clinical trials assessing treatment of cystic fibrosis lung disease. *Clin Investig (Lond)* 2(2):163–175.
120. (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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-workshop-endpoints-cystic-fibrosis-clinical-trials_en.pdf).
121. (2018) CADTH COMMON DRUG REVIEW - Clinical Review Report LUMACAFITOR/IVACAFITOR (ORKAMBI) (Vertex Pharmaceuticals (Canada) Incorporated) Indication: For the treatment of cystic fibrosis in patients aged six years and older who are homozygous for the F508del mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. CADTH.
122. Szczesniak R, Heltshel SL, Stanojevic S, Mayer-Hamblett N. (2017) Use of FEV1 in Cystic Fibrosis Epidemiologic Studies and Clinical Trials: A Statistical Perspective for the Clinical Researcher. *J Cyst Fibros* 16(3):318–326.
123. Davies JC, Cunningham S, Alton EFWF, Innes JA. (2008) Lung clearance index in CF: a sensitive marker of lung disease severity. *Thorax* 63(2):96–97.
124. Amin R, Stanojevic S, Kane M, Webster H, Ratjen F. (2016) A randomized controlled trial to evaluate the lung clearance index as an outcome measure for early phase studies in patients with cystic fibrosis. *Respir Med* 112:59–64.
125. Owens CM, Aurora P, Stanojevic S, Bush A, Wade A, Oliver C, Calder A, Price J, Carr SB, Shankar A, Stocks J, London Cystic Fibrosis Collaboration. (2011) Lung Clearance Index and HRCT are complementary markers of lung abnormalities in young children with CF. *Thorax* 66(6):481–488.
126. Quittner AL, Modi AC, Wainwright C, Otto K, Kirihara J, Montgomery AB. (2009) Determination of the minimal clinically important difference scores for the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised respiratory symptom scale in two populations of patients with cystic fibrosis and chronic Pseudomonas aeruginosa airway infection. *Chest* 135(6):1610–1618.
127. Schmid-Mohler G, Caress A-L, Spirig R, Benden C, Yorke J. (2018) Patient-Reported Outcome Measures for Symptom Perception During a Cystic Fibrosis Exacerbation. *Respiratory Care* 63(3):353–366.
128. Bodewes FAJA, Verkade HJ, Wilschanski M. (2016) Gastroenterological endpoints in drug trials for cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 51(S44):S18–S22.
129. (2016) Ustawa z dnia 4 listopada 2016 r. o wsparciu kobiet w ciąży i rodzin „Za życiem”. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20160001860> (29.5.2020).

## 8. Spis tabel

Tabela 1.	Klasyfikacja mutacji genu CFTR i obraz fenotypowy [4, 10].....	12
Tabela 2.	Objawy występujące w momencie rozpoznania mukowiscydozy u chorych nieobjętych CF NBS według wieku [4] .....	14
Tabela 3.	Interpretacja wyników testów potowych [10].....	15
Tabela 4.	Kryteria diagnostyczne CF [4] .....	16
Tabela 5.	Najczęstsze stany i objawy kliniczne występujące u chorych z CF w zależności od okresu życia chorego [1].....	19
Tabela 6.	Roczny spadek ppFEV <sub>1</sub> (%) w zależności od grupy wiekowej i genotypu .....	23
Tabela 7.	Najczęstsze powikłania w przebiegu CF [2] .....	27
Tabela 8.	Mediana przeżycia osób z CF w Polsce i wybranych krajach.....	28
Tabela 9.	Ocena zależności pomiędzy ppFEV <sub>1</sub> a śmiertelnością u pacjentów z CF.....	30
Tabela 10.	Przyny zgonu u chorych z CF.....	30
Tabela 11.	Ogólne postępowanie terapeutyczne u pacjentów z CF [4, 13].....	32
Tabela 12.	Zarejestrowane na terenie Unii Europejskiej modulatory białka CFTR.....	34
Tabela 13.	Częstość występowania wybranych mutacji w populacji pacjentów z CF (% alleli) – dane literaturowe.....	38
Tabela 14.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu CF .....	40
Tabela 15.	Zbiór wytycznych UpToDate dotyczących stosowania modulatorów białka CFTR w leczeniu CF [67] .....	42
Tabela 16.	Wytyczne praktyki klinicznej w profilaktyce i leczeniu choroby oskrzelowo-płucnej – leczenie standardowe [4, 13, 53, 66, 81, 82, 84, 86].....	45
Tabela 17.	Rekomendacje finansowe wydane dla interwencji w przedmiotowym wskazaniu .....	51
Tabela 18.	Projekt programu lekowego dotyczącego leczenia CF z zastosowaniem terapii skojarzonej TEZ/IVA + IVA.....	53
Tabela 19.	Punkty końcowe poddane ocenie w ramach analizy klinicznej.....	57
Tabela 20.	Ograniczenia pomiaru FEV <sub>1</sub> i jego wykorzystania w badaniach klinicznych [116, 121, 122].....	58
Tabela 21.	Zalecenia dotyczące dawkowania dla pacjentów w wieku co najmniej 6 lat.....	61
Tabela 22.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane obserwowane podczas leczenia produktem leczniczym Symkevi® w skojarzeniu z IVA i podczas leczenia IVA w monoterapii [63].....	63
Tabela 23.	Zalecenia dotyczące dawkowania IVA w schemacie leczenia skojarzonego z TEZ i IVA .....	65
Tabela 24.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych IVA w monoterapii i (lub) w schematach leczenia skojarzonego [59].....	67
Tabela 25.	Mutacje RF zatwierdzone przez FDA we wskazaniu do stosowania produktu leczniczego Symkevi® (nazwa handlowa na terenie USA: Symdeko®).....	78
Tabela 26.	Leki dostępne w ramach programu lekowego B.112 Leczenie mukowiscydozy.....	79
Tabela 27.	Leki dostępne w ramach programu lekowego B.27. Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą [87] .....	79
Tabela 28.	Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniu: mukowiscydoza [87].....	80
Tabela 29.	Wykaz wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie dla pacjentów z mukowiscydozą [89] .....	83
Tabela 30.	Świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie dostępne we wskazaniu: mukowiscydoza [88] .....	84
Tabela 31.	Rehabilitacja pulmonologiczna – świadczenia gwarantowane z zakresu rehabilitacji leczniczej dostępne we wskazaniu: mukowiscydoza [90] .....	89
Tabela 32.	Świadczenia wyskospecjalistyczne dostępne we wskazaniu: mukowiscydoza [91] .....	89

## 9. Spis rysunków

Rysunek 1. Następstwa zaburzeń ekspresji i funkcjonalności białka CFTR.....	11
Rysunek 2. Zaburzenia procesu tworzenia oraz funkcji białka CFTR w zależności od klasy mutacji.....	13
Rysunek 3. Kwalifikacja wyników badań przesiewowych w kierunku CF [15].....	14
Rysunek 4. Algorytm postępowania diagnostycznego przy podejrzeniu CF u chorych nie objętych CF NBS lub z fałszywie negatywnym wynikiem badania z objawami CF [2].....	15
Rysunek 5. CF jako choroba wielonarządowa .....	19
Rysunek 6. Wpływ wprowadzania nowych terapii na oczekiwaną długość życia chorych z CF [14].....	33

## 10. Spis wykresów

Wykres 1.	Częstość występowania przewlekłych zakażeń dróg oddechowych u chorych na CF w zależności od wieku (dane UK Cystic Fibrosis Registry 2018) [24].....	21
Wykres 2.	Częstość występowania przewlekłych zakażeń dróg oddechowych <i>P. aeruginosa</i> w poszczególnych krajach europejskich (dane z rejestru ECFS 2018) [25].....	21
Wykres 3.	Pogorszenie wskaźnika FEV <sub>1</sub> po wystąpieniu zaostrzenia płucnego [28] .....	22
Wykres 4.	Ocena czynności płuc (ppFEV <sub>1</sub> ) w zależności od wieku u chorych na CF w Polsce i Europie, u których nie przeprowadzono przeszczepu płuc (na podstawie danych z rejestru ECFS 2018) [25] .....	23
Wykres 5.	Stan odżywienia dzieci z CF w Polsce w oparciu o BMI z-score (na podstawie danych z rejestru ECFS 2018) [32] .....	25
Wykres 6.	Odsetek dorosłych pacjentów z BMI <20 kg/m <sup>2</sup> [32].....	25
Wykres 7.	Wiek w chwili zgonu chorych z CF (dane z raportu ECFS z 2018 roku) [25].....	29
Wykres 8.	Odsetek dorosłych w populacji chorych na CF (stan na 31 grudnia 2018) [25].....	29
Wykres 9.	Częstość mutacji F508del w populacji europejskiej [25].....	37

## Aneks A. Mutacje RF (resztkowa funkcja białka CFTR)

Tabela 25.

Mutacje RF zatwierdzone przez FDA we wskazaniu do stosowania produktu leczniczego Symkevi® (nazwa handlowa na terenie USA: Symdeko®)

Mutacje warunkujące zachowanie resztkowej funkcji białka CFTR			
A1067T	E193K	P67L	S977F
A455E	E56K	R1070W	2789+5G → A
D110E	E831X	R117C	3272-26A → G
D110H	F1052V	R347H	3849+10kbC → T
D1152H	F1074L	R352Q	711+3A → G
D1270N	K1060T	R74W	
D579G	L206W	S945L	

Na pomarańczowo zaznaczono mutacje resztkowe CFTR wymienione we wskazaniach do stosowania produktu Symkevi na terenie UE

## Aneks B. Technologie i świadczenia medyczne refundowane we wnioskowanym wskazaniu

**Tabela 26.**  
Leki dostępne w ramach programu lekowego B.112 Leczenie mukowiscydozy

Substancja czynna	Kod EAN leku	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit finansowania [PLN]
<b>1216.0 Iwakaftor</b>							
<b>Iwakaftorum</b>	0351167104606	Vertex Pharmaceuticals	Kalydeco, tabl. powł., 150 mg	56 sztuk	67 176,00	70 534,80	70 534,80
	0351167112205	Vertex Pharmaceuticals	Kalydeco, granuląt w saszetce, 50 mg	56 sztuk	67 176,00	70 534,80	23 511,60
	0351167113103	Vertex Pharmaceuticals	Kalydeco, granuląt w saszetce, 75 mg	56 sztuk	67 176,00	70 534,80	35 267,40

**Tabela 27.**  
Leki dostępne w ramach programu lekowego B.27. Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą [87]

Substancja czynna	Kod EAN leku	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit finansowania [PLN]
<b>1081.0 Tobramycynum</b>							
<b>Tobramycyn</b>	5909990045976	Chiesi Farmaceutici S.p.A.	Bramitob; roztwór do nebulizacji; 300 mg / 4 ml	56 pojemników jednodawkowych po 4 ml	6 037,20	6 339,06	4 961,24
	5909991308292	UAB "Via pharma"	Tobramycyn Via pharma; roztwór do nebulizacji; 300 mg / 5 ml	56 ampulek po 5 ml	4 724,99	4 961,24	4 961,24
	5909991321444	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.	Tobramycyna SUN; roztwór do nebulizacji; 300 mg / 5 ml	56 ampulek po 5 ml	3 024,00	3 175,20	3 175,20

**Tabela 28.**  
**Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniu: mukowiscydoza [87]**

Substancja czynna	Kod EAN leku	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Typ i odpłatność pacjenta
<b>13.0 Enzymy trzustkowe</b>								
<b>Multienzymes (lipase, protease, etc.)</b>	5909990042579	Mylan Healthcare Sp. z o.o.	Kreon 25000; kapsułki dojelitowe; 25 000 j. Ph. Eur. lipazy	50 kapsulek	47,41	49,78	45,35	0%   0,00
	5909990723164	Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne POLFA S.A	Lipancrea 16 000; kapsułki; 16 000 j. Ph. Eur. lipazy	60 kapsulek	26,77	28,11	34,83	0%   0,00
<b>101.1 Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne</b>								
<b>Azithromycin</b>	5909990742110	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	SUMAMED; granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej; 100 mg / 5 ml	1 bute ka 20 ml	14,04	14,74	7,34	50%   13,41
	5909990742219	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	SUMAMED forte; granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej; 200 mg / 5 ml	1 bute ka 20 ml	25,92	27,22	14,67	50%   23,84
	5909990742226	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	SUMAMED forte; granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej; 200 mg / 5 ml	1 bute ka 30 ml	34,56	36,29	22,01	50%   30,46
	5909990635320	Sandoz GmbH	AzitroLEK; proszek do sporządzania zawiesiny doustnej; 0,1 g / 5 ml	1 bute ka 20 ml	14,04	14,74	7,34	50%   13,41
	5909990635337	Sandoz GmbH	AzitroLEK; proszek do sporządzania zawiesiny doustnej; 0,2 g / 5 ml	1 bute ka 20 ml	21,38	22,45	14,67	50%   19,07
	5909990073566	Adamed Pharma S.A.	Azycyna (Bactrazol); granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej; 200 mg / 5 ml	20 ml	16,68	17,51	14,67	50%   14,13
	5909990635344	Sandoz GmbH	AzitroLEK; proszek do sporządzania zawiesiny doustnej; 200 mg / 5 ml	1 bute ka 30 ml	24,84	26,08	22,01	50%   20,25
	5907626702682	Sandoz GmbH	AzitroLEK; proszek do sporządzania zawiesiny doustnej; 200 mg / 5 ml	1 butelka 37,5 ml	31,32	32,89	27,51	50%   25,09
	5909990073573	Adamed Pharma S.A.	Azycyna; granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej; 200 mg / 5 ml	30 ml	19,76	20,75	22,01	50%   14,92



Substancja czynna	Kod EAN leku	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Typ i odpłatność pacjenta
<b>101.2 Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne</b>								
<b>Azithromycin</b>	5909990742318	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	SUMAMED; kapsułki twarde; 250 mg	6 kapsułek	20,41	21,43	9,06	50%   19,53
	5909990573738	Sandoz GmbH	AzitroLEK; tabletki powlekane; 0,25 g	6 tabletek	18,36	19,28	9,06	50%   17,38
	5909990573752	Sandoz GmbH	AzitroLEK; tabletki powlekane; 0,5 g	3 tabletki	15,12	15,88	9,06	50%   13,98
	5909990713608	PharmaSwiss Česká republika s.r.o.	Macromax; tabletki powlekane; 0,5 g	3 tabletki	7,01	7,36	9,06	50%   5,45
	5909990742417	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	SUMAMED; tabletki powlekane; 500 mg	3 tabletki	20,41	21,43	9,06	50%   19,53
	5909990742424	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	SUMAMED; tabletki powlekane; 500 mg	2 tabletki	16,09	16,89	6,04	50%   15,77
	5909990846214	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	SUMAMED; tabletki powlekane; 125 mg	6 tabletek	20,41	21,43	4,53	50%   20,59
	5909991034412	Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A.	AZIMYCIN; tabletki powlekane; 250 mg	6 tabletek	18,36	19,28	9,06	50%   17,38
	5909991035518	Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A.	AZIMYCIN; tabletki powlekane; 500 mg	3 tabletki	10,25	10,76	9,06	50%   8,86
	5909991054816	Krka, d.d., Novo mesto	Az biot; tabletki powlekane; 500 mg	3 tabletki	15,12	15,88	9,06	50%   13,98
	5909991087319	Zentiva, k.s.	AZITROX 500; tabletki powlekane; 500 mg	3 tabletki	10,25	13,39	9,06	50%   8,86
	5909991098421	Adamed Pharma S.A.	AZYCYNA; tabletki powlekane; 250 mg	6 tabletek	18,89	19,83	9,06	50%   17,93
	5909991098520	Adamed Pharma S.A.	AZYCYNA; tabletki powlekane; 500 mg	3 tabletki	10,25	10,76	9,06	50%   8,86
	5909991108830	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.	NOBAXIN; tabletki powlekane; 500 g	2 tabletki	12,30	12,92	6,04	50%   11,80

Substancja czynna	Kod EAN leku	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Typ i odpłatność pacjenta
	5909997214030	Delfarma Sp. z o.o.	AzitroLEK 500; tabletki powlekane; 500 mg	3 tabletki	10,79	11,33	9,06	50%   9,43
	5909997214023	Delfarma Sp. z o.o.	AzitroLEK 250; tabletki powlekane; 250 mg	6 tabletek	10,79	11,33	9,06	50%   9,43
	5909997223551	InPharm Sp. z o.o.	AzitroLEK 500; tabletki powlekane; 500 mg	3 tabletki	11,34	11,91	9,06	50%   10,01
	5909997223537	InPharm Sp. z o.o.	AzitroLEK 250; tabletki powlekane; 250 mg	6 tabletek	11,34	11,91	9,06	50%   10,01
	5909990969876	Synoptis Pharma Sp. Z o.o.	Azithromycin Genoptim; tabletki powlekane; 500 mg	3 tabletki	6,53	9,49	9,06	50%   4,96
<b>106.0 Antybiotyki peptydowe - kolistyna</b>								
<b>Colistin</b>	5909990366514	Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A.	COLISTIN TZF; liofilizat do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, infuzji i inhalacji; 1 000 000 U	20 fiolek	324,00	340,20	361,21	ryczałt   3,20
<b>201.1 Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu</b>								
<b>Fenoterol + Ipratropium bromide</b>	5909990101917	Boehringer Ingelheim International GmbH	Berodual; roztwór do nebulizacji; 0,5 mg + 0,25 mg/ml	20 ml	18,14	19,05	9,66	ryczałt   15,32
	5909990917815	Boehringer Ingelheim International GmbH	Berodual N; aerozol inhalacyjny, roztwór; 50+21 µg	1 pojemnik po 200 dawek	24,62	25,85	19,31	30%   16,81
<b>Ipratropium bromide</b>	5909990322114	Boehringer Ingelheim International GmbH	Atrovent; roztwór do nebulizacji; 0,25 mg/ml	20 ml	11,56	12,14	9,66	ryczałt   8,41
	5909990999019	Boehringer Ingelheim International GmbH	Atrovent N; aerozol inhalacyjny, roztwór; 20 mcg	10 ml	14,14	14,85	19,31	ryczałt   3,57
	5909991185879	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.	Atrodil; aerozol inhalacyjny, roztwór; 20 mcg	10 ml	14,13	14,84	19,31	ryczałt   3,56
<b>205.2 Leki mukolityczne – dornaza alfa</b>								
<b>Dornasum alfa</b>	05909990375813	Roche Polska Sp. z o.o.	Pulmozyme, roztwór do nebulizacji, 1 mg/ml	30 ampułek po 2,5 ml	2374,92	2553,34	2553,34	ryczałt   3,20

Substancja czynna	Kod EAN leku	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Typ i odpłatność pacjenta
<b>217.5 Dieta stosowana w mukowiscydozie</b>								
<b>Dieta wysokoenergetyczna</b>	8716900553578	Nutricia Polska Sp. z o.o.	Fortimel Max o smaku truskawkowym; płyn	4 butelki po 300 ml (1 200 ml)	48,30	50,72	60,29	ryczałt   3,20
	8716900553486	Nutricia Polska Sp. z o.o.	Fortimel Max o smaku waniliowym; płyn	4 butelki po 300 ml (1 200 ml)	48,30	50,72	60,29	ryczałt   3,20
<b>245.0 Leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby – kwas ursodeoksycholowy</b>								
<b>Ursodeoxycholic acid</b>	5909991203924	PRO.MED.CS Praha a.s.	Proursan; kapsułki ; 250 mg	90 sztuk	80,89	84,93	77,26	30%   41,68
	5909991325794	AS Grindeks	Ursoxyn; kapsułki twarde; 250 mg	100 sztuk	66,96	70,31	81,84	30%   24,55
	5909991325770	AS Grindeks	Ursoxyn; kapsułki twarde; 250 mg	50 sztuk	33,48	35,15	42,92	30%   12,88
<b>250.1 Dieta stosowana w niedożywieniu związanym z chorobą u niemowląt i dzieci do 6 r.ż.</b>								
<b>Dieta</b>	8716900565021	Nutricia Polska Sp. z o.o.	Infatrini; płyn; 125 ml	3000 ml (24x 125 ml)	141,75	148,84	102,80	ryczałt   62,11
	4008976681786	Nutricia Polska Sp. z o.o.	Infatrini Powder; proszek	400 g	55,44	58,21	68,53	ryczałt   3,20

Kolorem niebieskim zaznaczono produkt wyznaczający podstawę limitu finansowania.

Podstawę limitu finansowania w grupie limitowej 101.1 wyznacza preparat Klacid (250 mg/5 ml) – 100 ml. W grupie limitowej 101.2 podstawę wyznacza preparat Klabax (500 mg) – 14 tabletek.

**Tabela 29.**

**Wykaz wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie dla pacjentów z mukowiscydozą [89]**

Wyrób medyczny	Limit finansowania [PLN]	Wysokość udziału własnego świadczeniobiorcy w limicie finansowania ze środków publicznych (%)	Kryteria przyznawania	Okres użytkowania
<b>P.103</b> Nebulizator (generator aerozolu) lub głowica do inhalatora membranowego	150	0	mukowiscydoza; pierwotna dyskineza rzęsek	raz na 6 miesięcy
<b>P.104</b> Sprężarka powietrza lub inhalator membranowy	800	0	mukowiscydoza; pierwotna dyskineza rzęsek	raz na 4 lata

Wyrób medyczny	Limit finansowania [PLN]	Wysokość udziału własnego świadczeniobiorcy w limicie finansowania ze środków publicznych (%)	Kryteria przyznawania	Okres użytkowania
<b>P.105</b> Sprzęt do indywidualnej fizjoterapii układu oddechowego - urządzenia do drenażu, wytwarzające podwyższone lub zmienne ciśnienie wydechowe	200	0	chorzy na mukowiscydozę powyżej 4. roku życia; chorzy na pierwotną dyskinezę rzęsek powyżej 4. roku życia	raz na 2 lata

Dzieci chore na CF do ukończenia 18 roku życia korzystają z uprawnień wynikających z ustawy "Za życiem" bez limitów związanych z okresem użytkowania (to lekarz decyduje jak często wypisze nowe zlecenie na produkt medyczny) [129]

**Tabela 30.**  
**Świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie dostępne we wskazaniu: mukowiscydoza [88]**

Kod produktu	Nazwa produktu	Wartość punkowa	Warunki	Uwagi
<b>Tlenoterapia domowa chorych na przewlekłe nienowotworowe choroby płuc w okresie niewydolności oddychania (kod zakresu: 11.2150.042.02)</b>				
5.10.00.0000006	tlenoterapia w warunkach domowych	11,49	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za osobodzień, w tym koszt środków technicznych
<b>Domowa antybiotykoterapia dożylna w leczeniu zaostrzeń choroby oskrzelowo-płucnej u pacjentów z mukowiscydozą (kod zakresu: 11.0000.051.02)</b>				
5.10.00.0000074	podanie antybiotyku dożylnie lub we wlewie	35,02	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	obejmuje także koszt: - sprzętu i środków opatrunkowych, - przygotowania pacjenta i opiekunów
5.10.00.0000075	wizyta kontrolna po zakończeniu terapii	177,16	świadczenie wykonywane w trybie ambulatoryjnym	zapewnienia kontaktu telefonicznego, - badań
5.10.01.0000001	Amikacin (roztwór do wstrzykiwań i infuzji) 0,25 g	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.01.0000002	Am kacin (roztwór do wstrzykiwań i infuzji) 0,5 g	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.01.0000003	Am kacin (roztwór do wstrzykiwań i infuzji) 1,0 g	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.02.0000001	Amoxicillin + clavulanic acid (proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań i.v. i wlewu i.v) acid 0,5 g + 0,1 g	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą

Kod produktu	Nazwa produktu	Wartość punkowa	Warunki	Uwagi
5.10.02.0000002	Amoxicillin + clavulanic acid (proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań i.v. i wlewu i.v) acid 1 g + 0,2 g	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.02.0000003	Amoxicillin + clavulanic acid (proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań i.v. i wlewu i.v) acid 2 g + 0,2 g	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.03.0000001	Cefepime (proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań i.v.) 0,5 g	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.03.0000002	Cefepime (proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań i.v.) 1 g	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.03.0000003	Cefepime (proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań i.v.) 2 g	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.04.0000001	Cefoperazone + sulbactam (proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań i.v.) 0,5 g + 0,5 g	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.04.0000002	Cefoperazone + sulbactam (proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań i.v.) 1 g + 1 g	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.05.0000001	Cefotaxime (proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań i.v.) 0,5 g	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.05.0000002	Cefotaxime (proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań i.v.) 1g	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.05.0000003	Cefotaxime (proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań i.v.) 2 g	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.06.0000001	Ceftazidime (proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań i.v.) 0,25 g	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.06.0000002	Ceftazidime (proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań i.v.) 1 g	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.06.0000003	Ceftazidime (proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań i.v.) 2 g	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.06.0000004	Ceftriaxone (proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań i.v.) 0,25 g	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą

Kod produktu	Nazwa produktu	Wartość punktowa	Warunki	Uwagi
5.10.07.0000001	Ceftriaxone (proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań i.v.) 1,0 g	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.07.0000002	Ceftriaxone (proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań i.v.) 2,0 g	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.07.0000003	Ciprofloxacin (roztwór do wstrzykiwań i.v.) 0,2g/100ml	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.08.0000001	Ciprofloxacin (roztwór do wstrzykiwań i.v.) 0,4g/200ml	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.08.0000002	Ciprofloxacin (koncentrat do sporządzania roztworu Infuzyjnego) 100mg/10ml	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.08.0000003	Ciprofloxacin (koncentrat do sporządzania roztworu Infuzyjnego) 200mg/20ml	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.08.0000004	Clindamycin (roztwór do wstrzykiwań i.v.) 0,3g/2ml	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.08.0000005	Clindamycin (roztwór do wstrzykiwań i.v.) 0,6g/4ml	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.09.0000001	Clindamycin (roztwór do wstrzykiwań i.v.) 0,9g/6ml	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.09.0000002	Cloxacillin (proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań i.v.) 0,5 g	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.09.0000003	Cloxacillin (proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań i.v.) 1,0 g	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.10.0000001	Colistin (proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań i.v.) 0,5 mln j.m.	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.10.0000002	Colistin (proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań i.v.) 1 mln j.m.	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.11.0000001	Colistin (proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań i.v.) 1,5 mln j.m.	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.11.0000002	Colistin (proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań i.v.) 2 mln j.m.	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą

Kod produktu	Nazwa produktu	Wartość punktowa	Warunki	Uwagi
5.10.11.0000003	Gentamicin (roztwór do wstrzykiwań i.v. oraz wlewu kroplowego) 40mg/1ml	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.11.0000004	Gentamicin (roztwór do wstrzykiwań i.v. oraz wlewu kroplowego) 80mg/2ml	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.12.0000001	Imipenem (proszek do sporz. roztworu do wlewu i.v.) 0,5 g	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.12.0000002	Linezolid (roztwór do infuzji) 0,6g/300ml	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.13.0000001	Meropenem (proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań i.v.) 0,5 g	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.14.0000001	Meropenem (proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań i.v.) 1,0 g	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.15.0000001	Netilmicin (roztwór do wstrzykiwań i.v.) 50mg / 2ml	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.15.0000002	Netilmicin (roztwór do wstrzykiwań i.v.) 200mg / 2ml	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.16.0000001	Piperacillin (proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań i.v.) 1,0 g	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.16.0000002	Piperacillin (proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań i.v.) 2,0 g	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.17.0000001	Piperacillin + tazobactam (proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań i.v.) 2,0 g + 0,25 g	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.17.0000002	Piperacillin + tazobactam (proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań i.v.) 4,0 g + 0,5 g	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.17.0000003	Quinupristin + dalfopristin (proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań i.v.) 0,35 g +0,15 g	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.17.0000004	Teicoplanin (proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań i.v.) 0,1 g	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.18.0000001	Teicoplanin (proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań i.v.) 0,2 g	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą

Kod produktu	Nazwa produktu	Wartość punkowa	Warunki	Uwagi
5.10.19.0000001	Teicoplanin (proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań i.v.) 0,4 g	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.19.0000002	Ticarcillin + clavulanic acid (proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań i.v. i wlewu i.v.) 1,5 g + 0,1 g	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.19.0000003	Ticarcillin + clavulanic acid (proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań i.v. i wlewu i.v.) 3,0 g + 0,2 g	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.20.0000001	Tobramycin (roztwór do wstrzykiwań i.v.) 20 mg / 2 ml	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.20.0000002	Tobramycin (roztwór do wstrzykiwań i.v.) 40 mg / 2 ml	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.21.0000001	Tobramycin (roztwór do wstrzykiwań i.v.) 80 mg / 2 ml	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.21.0000002	Vancomycin (proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań i.v.) 0,5 g	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.21.0000003	Vancomycin (proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań i.v.) 1 g	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.22.0000001	Tobramycin (roztwór do wstrzykiwań i.v.) 3 mg / 1 ml	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą
5.10.22.0000002	Tobramycin (roztwór do wstrzykiwań i.v.) 1 mg / 1 ml	1	świadczenie wykonywane w warunkach domowych	za 100 mg substancji czynnej; według rzeczywistego kosztu jednostki leku poniesionego przez świadczeniodawcę udokumentowanego fakturą

Jednostka rozliczeniowa: punkt



**Tabela 31.**  
**Rehabilitacja pulmonologiczna – świadczenia gwarantowane z zakresu rehabilitacji leczniczej dostępne we wskazaniu: mukowiscydoza [90]**

Kod zakresu świadczeń	Nazwa zakresu świadczeń	Kod skojarzonego zakresu świadczeń	Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu rozliczeniowego	Waga produktu	Uwagi
05.2300.025.02	Rehabilitacja pulmonologiczna z wykorzystaniem metod subterraneoterapii w ośrodku/oddziale dziennym	05.2300.525.02	osobodzeń w rehabilitacji pulmonologicznej z wykorzystaniem metod subterraneoterapii w ośrodku dziennym	5.11.02.9000047	77	
			osobodzeń w rehabilitacji pulmonologicznej w szpitalu**	5.11.02.9000052	110	
			osobodzeń w rehabilitacji pulmonologicznej w zakładzie rehabilitacji leczniczej***	5.11.02.9000060	77	
05.4300.309.02	Rehabilitacja pulmonologiczna w warunkach stacjonarnych	05.4300.509.02	żywienie dojelitowe w rehabilitacji	5.11.01.0000077	108	za każdy dzień żywienia
			Kompletne żywienie pozajelitowe w rehabilitacji	5.11.01.0000080	216	za każdy dzień żywienia
			Koszt pobytu przedstawiciela ustawowego albo opiekuna faktycznego przy pacjencie małoletnim lub posiadającym orzeczenie o znacznym stopniu niepełnosprawności.	5.53.01.0001649	15	za osobodzeń, - do rozliczenia niezbędne oświadczenie przedstawiciela ustawowego a bo opiekuna faktycznego pacjenta małoletniego lub posiadającego orzeczenie o znacznym stopniu niepełnosprawności, - w zw. z art. 34 ust. 3 ustawy o prawach pacjenta i RPP

**Tabela 32.**  
**Świadczenia wysokospecjalistyczne dostępne we wskazaniu: mukowiscydoza [91]**

Kod zakresu świadczeń	Nazwa zakresu świadczeń	Kod produktu rozliczeniowego	Nazwa produktu rozliczeniowego	Taryfa ustalona przez AOTMiT	Wartość punktowa produktu rozliczeniowego	Źródło finansowania	Uwagi
03.4662.033.02	Przeszczepienie płuca	5.54.01.0000019	wariant 3 - przeszczepienie obu płuc u pacjenta z mukowiscydozą	6026,86	325 933	Środki budżetowe	obejmuje leczenie pacjenta w okresie pooperacyjnym do 30 dni od daty wykonania przeszczepienia