



IGNORANTIA NOCET

Orkambi[®] (lumakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Vertex Pharmaceuticals (Poland) Sp. z o.o.

Warszawa, 31.01.2019 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszek@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna.
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis problemu zdrowotnego; ⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych; ⊗ Opis wyboru komparatorów; ⊗ Opis obciążenia chorobą; ⊗ Opis spodziewanych efektów zdrowotnych.
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; ⊗ Opis niezaspokojonych potrzeb chorych; ⊗ Opis interwencji; ⊗ Wskazanie kierunków dalszych analiz.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszkę i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Vertex Pharmaceuticals (Poland) Sp. z o.o., która finansowała pracę. [REDAKTOWANE]

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	8
1. Cel analizy.....	17
2. Metodyka.....	17
3. Problem zdrowotny	18
3.1. Wybór populacji docelowej.....	18
3.2. Definicja	18
3.3. Etiologia i patogenezę	19
3.4. Rozpoznawanie.....	20
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	25
3.5.1. Monitorowanie przebiegu choroby.....	30
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	31
3.6.1. Obciążenie chorobą	32
4. Niezaspokojone potrzeby chorych.....	34
4.1. Aktualne postępowanie medyczne	35
4.1.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	35
4.1.2. Rekomendacje finansowe	52
4.1.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	74
5. Interwencja – lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem	77
6. Komparator	83

6.1. Najlepsze leczenie wspomagające	85
7. Efekty zdrowotne	96
8. Rodzaj i jakość dowodów	99
9. Kierunki analiz	100
9.1. Analiza kliniczna.....	100
9.2. Analiza ekonomiczna	105
9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	107
10. Załączniki	108
10.1. Projekt Programu lekowego	108
10.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i>	110
11. Spis tabel	111
12. Bibliografia	113

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
ATP	ang. <i>adenosine triphosphate</i> – adenozynotrifosforan
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CF	ang. <i>cystic fibrosis</i> – zwłóknienie torbielowate, mukowiscydoza
CF NBS	ang. <i>cystic fibrosis newborn screening</i> – badanie przesiewowe w kierunku mukowiscydozy
CFF	ang. <i>Cystic Fibrosis Foundation</i> – amerykańska fundacja ds. mukowiscydozy
CFQ-R	ang. <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> – poprawiony Kwestionariusz Jakości Życia w Mukowiscydozie
CFSPID	ang. <i>screened positive patients with hypertrypsinogenemia and an inconclusive diagnosis</i> – dodatni wynik badania przesiewowego w kierunku mukowiscydozy, rozpoznanie niejednoznaczne
CFTR	ang. <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i> – mukowiscydozowy przez błonowy regulator przewodnictwa
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CYP	cytochrom P450
DIOS	ang. <i>distal intestinal obstructive syndrome</i> – zespół zaburzeń drożności dystalnego odcinka jelita krętego
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
ECFS	ang. <i>European Cystic Fibrosis Society</i> – Europejskie Towarzystwo Mukowiscydozy
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FEV1	ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i> – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
FEV _{25/75}	ang. <i>forced expiratory volume from 25% to 75% of forced vital capacity</i> – natężona objętość wydechowa na poziomie od 25% do 75% natężonej pojemności życiowej
FVC	ang. <i>forced vital capacity</i> – natężona pojemność życiowa
GKS	glikokortykosteroidy
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych

Skrót	Rozwinięcie
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> – Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia
IRT	ang. <i>immunoreactive trypsin</i> – immunoreaktywna trypsyna
IWA	iwakaftor
KOMPAS	reKOMendacje PostępowAnia w mukowiScydozie opracowane przez ekspertów: Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy, Polskiego Towarzystwa Pneumonologii Dziecięcej, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, konsultantów krajowych w dziedzinie chorób płuc i chorób płuc dzieci
LCI (LCI _{2,5})	ang. <i>lung clearance index</i> – indeks klirensu płuc; liczba wydychanych objętości oddechowych wymagana do wyeliminowania azotu z płuc do 2,5% stężenia początkowego
LUM	lumakaftor
MCT	ang. <i>medium chain triglicerydes</i> – średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe
MLPA	ang. <i>Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification</i> – multipleksowa amplifikacja sondy zależna od ligacji
MRSA	ang. <i>methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i> – <i>Staphylococcus aureus</i> metycylinooporny
MSSA	ang. <i>methicillin-sensitive Staphylococcus aureus</i> – <i>Staphylococcus aureus</i> wrażliwy na metycylinę
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – Brytyjska Narodowa Służba Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
ppFEV ₁	ang. <i>percent predicted forced expiratory volume in 1 second</i> – przewidywana nasilona objętość wydechowa w ciągu jednej sekundy wyrażona w procentach
PTM	Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RBHT	ang. <i>Royal Brompton and Harefield Hospital</i> – królewski szpital w Brompton i Harefield
RMP	ang. <i>Risk Management Plan</i> – plan zarządzania ryzykiem
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
sGKS	systemowe glikokortykosteroidy

Skrót	Rozwinięcie
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
TGA	ang. <i>Therapeutic Goods Administration</i> – Australijska Administracja Produktów Terapeutycznych
URPLW MiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
wGKS	wziewne glikokortykosteroidy
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (nazywanym dalej *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań*) oraz z *Wytycznymi oceny technologii medycznych* (HTA, ang. *health technology assessment*) *Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji* (AOTMiT), pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Orkambi® (LUM + IWA, lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem) stosowanego w leczeniu mukowiscydozy (złóknienie torbielowate, CF, ang. *cystic fibrosis*) u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR (gen kodujący białko błonowe CFTR, ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* – mukowiscydozowy przezbłonowy regulator przewodnictwa) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

Metodyka

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych.

W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- ⊕ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - ⊕ proponowana interwencja (I);
 - ⊕ proponowane komparatory (C);
 - ⊕ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
 - ⊕ rodzaj włączanych badań (S).
-

Populacja

Zgodnie z ChPL (Charakterystyka Produktu Leczniczego) Orkambi®, lek ten wskazany jest w leczeniu mukowiscydozy u chorych w wieku 2 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.

Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Orkambi® (lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem) jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym.

Problem zdrowotny

Mukowiscydoza jest rzadką, wielonarządową, przewlekłą chorobą o postępującym przebiegu. Jest ona najczęściej występującą w populacji kaukaskiej genetycznie uwarunkowaną chorobą o autosomalnym recesywnym typie dziedziczenia. Przyczyną choroby są mutacje genu kodującego białko błonowe CFTR, zmieniające czynność błony śluzowej nabłonka dróg oddechowych, przewodów trzustkowych, dróg żółciowych, jelit, nasieniowodów i gruczołów potowych.

Objawy kliniczne mukowiscydozy są ogólnoustrojowe i obejmują wiele narządów, są to m.in. objawy ze strony układu oddechowego (przewlekły kaszel lub/i produkcja wydzieliny, świszczący oddech) i objawy żołądkowo-jelitowe (niedrożność smółkowa u noworodków, niewydolność trzustki, zespół zaburzeń drożności dystalnego odcinka jelita krętego, ogniskowa marskość żółciowa wątroby).

Zaburzony transport jonów w komórkach wydzielniczych powoduje pojawienie się gęstego i lepkiego śluzu. Nieprawidłowy skład płynu powierzchniowego dróg oddechowych i uszkodzenie nabłonka przez mediatory zapalne sprzyja zakażeniu i kolonizacji drobnoustrojami, w tym w tym najgroźniejszymi tj. *Pseudomonas aeruginosa*, czy *Staphylococcus aureus*. W zaostrzeniu choroby oskrzelowo-płucnej pojawiają się: pogorszenie stanu ogólnego, nasilenie kaszlu, zwiększenie ilości lub zmiana charakteru wykrztuszanej wydzieliny, niekiedy gorączka i nasilenie duszności, progresja zmian osłuchowych, spirometrycznych lub radiologicznych, nowe patogeny w płwocinie, zwiększenie stężenia biomarkerów stanu zapalnego we krwi lub nasilenie zaburzeń gazometrycznych. Do powikłań niezwiązanych bezpośrednio z procesem infekcyjnym należy krwioplucie i rozwój odmy opłucnowej. Z czasem kolejne zaostrzenia choroby oskrzelowo-płucnej mogą prowadzić do niewydolności oddechowej, nadciśnienia płucnego i niewydolności prawokomorowej serca.

W przypadku układu pokarmowego najczęściej dotkniętym chorobowo organem jest trzustka, w której dochodzi do czopowania przewodów gęstą wydzieliną, co z czasem prowadzi do zastępowania prawidłowego mięszu tkanką tłuszczową i włóknistą. Klinicznie utrata zewnątrzwydzielniczej funkcji trzustki prowadzi do zaburzeń trawienia i wchłaniania poszczególnych składników pokarmowych. Niedożywienie występuje u 85% chorych na CF.

Mukowiscydoza wywołwana przez mutację F508del, należąca do klasy II mutacji genu CFTR, jest szczególnie ciężka. Mutacja ta wpływa na białko CFTR na wiele sposobów, przede wszystkim prowadząc do produkcji białka niezdolnego do transportu do błony szczytowej komórki. Stwierdzono, że chorzy będący homozygotami mutacji w klasach I-III mają niewydolność zewnątrzwydzielniczą trzustki, podczas gdy jeden allel klasy IV-V w większości przypadków implikuje wydolność narządu. Ponadto, sądzi się, że zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia cukrzycy w przebiegu CF występuje właśnie u chorych z homozygotyczną mutacją F508del.

Jak wskazują chorzy i rodzice dzieci chorych na mukowiscydozę, **choroba ich dzieci wpływa nie tylko na pogorszenie jakości życia podopiecznych, lecz także całych rodzin.** Problemem są uporczywe objawy choroby, które uniemożliwiają prawidłowe funkcjonowanie chorego, są one przyczyną częstych wizyt w szpitalach i konieczności zażywania licznych leków. Ponadto, prowadzą do wycofania społecznego chorych, którzy nie mogą normalnie uczęszczać do szkoły, czy czynnie uczestniczyć w życiu towarzyskim. Chorzy i ich opiekunowie żyją w ciągłym lęku, obawiają się pogorszenia stanu chorych, który może zakończyć się zgonem. W stanach skrajnych, stres nasila oczekiwanie na przeszczepienie narządów, które w Polskich warunkach zdarza się dość rzadko. Warto również podkreślić, iż mukowiscydoza stanowi istotne obciążenie finansowe. Opiekunowie nierzadko zmuszeni są do nieustannej opieki nad chorym, co uniemożliwia im podjęcie albo utrzymanie pracy zawodowej.

Przeprowadzanie codziennej fizjoterapii układu oddechowego jest nie tylko czasochłonne, ale wymaga zastosowania kosztownego sprzętu rehabilitacyjnego (inhalatorów, nebulizatorów, sprzętu do drenażu oskrzeli itp.). Stosowanie reżimu żywieniowego, niezbędnego dla prawidłowego metabolizmu i funkcjonowania chorego dodatkowo zwiększa koszty utrzymania i rehabilitacji, równocześnie nakładając specyficzne wymagania i dodatkowe obowiązki na osobę przygotowującą dla chorego posiłki. Dojazdy do specjalistycznych ośrodków leczniczych oraz uzyskanie dostępu i opłacenie stosownej farmakoterapii również pochłaniają czas i znaczne środki finansowe. **Duży problem stanowi**

nadal niewystarczająca liczba ośrodków leczenia chorych dorosłych. Obecnie wielu z nich jest leczonych w ośrodkach pediatrycznych, które sprawują nad nimi opiekę na podstawie indywidualnych zgód Narodowego Funduszu Zdrowia.

Obecnie mukowiscydoza jest chorobą śmiertelną. U chorych na mukowiscydozę z czasem mogą wystąpić różnorodne powikłania, między innymi: cukrzyca, nawracające zapalenie trzustki, marskość wątroby, osteoporoza, krwioplucia, żylaki przełyku. Zaburzenia wieloukładowe mogą dodatkowo znacząco pogorszyć, i tak już niepomyślne, rokowanie w mukowiscydozie. **Obecnie mediana wieku w momencie zgonu w Polsce wynosi jedynie ok. 24 lata**, podczas gdy np. w Kanadzie jest to 39 lat. W krajach Europy Zachodniej, która oferuje wyższy standard opieki chorym na mukowiscydozę, prognozowany czas przeżycia chorych udało się wydłużyć do 36-40 lat.

Postępujący charakter mukowiscydozy ze złym rokowaniem lub występowanie zaostrzeń związanych z ryzykiem utraty życia mogą wywoływać u chorego nasilenie lęku, zaburzenia adaptacyjne. Ponadto, CF może manifestować się niskim wzrostem, niedoborem masy ciała, kaszlem, czy rozwojem palców pałeczkowatych, co często prowadzi do wycofania społecznego chorych.

EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków) definiuje chorobę rzadką jako występującą w populacji z częstością nie większą niż 5 na 10 000 osób. Częstość występowania mukowiscydozy w Polsce wynosi około 2:10 000 osób (chorobowość kształtuje się na poziomie 0,256 przypadków na 10 000 mieszkańców, z powodu krótkiej oczekiwanej długości życia chorych na CF).

Według danych otrzymanych od Zamawiającego w Polsce jest obecnie ■■■ chorych z mutacją F508del genu CFTR, w tym ■■■ chorych powyżej 2. r.ż. Szacuje się, że w Polsce z terapii z wykorzystaniem leku Orkambi® będzie mogło skorzystać ■■■ (minimum ■■■ – maksimum ■■■) chorych w I roku refundacji oraz ■■■ (minimum ■■■ – maksimum ■■■) chorych w II roku refundacji.

Aktualne postępowanie medyczne

Mukowiscydoza jako choroba wieloukładowa wymaga zaangażowania szerokiego grona specjalistów w odpowiednie leczenie chorych. Terapia powinna obejmować profilaktykę i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej, leczenie żywieniowe i terapię niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki, a także leczenie chorób towarzyszących i powikłań

mukowiscydozy. **Należy podkreślić, iż leki refundowane i stosowane obecnie w Europie, a więc i w Polsce jedynie łagodzą objawy choroby lub działają na choroby towarzyszące mukowiscydozie, ale nie leczą przyczyny mukowiscydozy. Nieprawidłowa praca kanałów chlorkowych jest przyczyną gromadzenia się lepkiego i gęstego śluzu w układzie oddechowym i pokarmowym, obserwowanych dolegliwości CF, w tym częstych stanów zapalnych, spadku wydolności układu oddechowego i w konsekwencji skrócenia życia chorych.**

Terapia schorzeń związanych z układem oddechowym obejmuje fizjoterapię zapewniającą odpowiedni drenaż dróg oddechowych, stosowanie antybiotyków, leków mukolitycznych, leków rozszerzających oskrzela, leków przeciwzapalnych, a także leków przeciwgrzybiczych. Wybrane europejskie i amerykańskie wytyczne zalecają także zastosowanie iwakaftoru w monoterapii i/lub w terapii skojarzonej z lumakaftorem jako nowej strategii leczenia.

U chorych konieczna jest także terapia żywieniowa oraz wdrożenie suplementacji preparatów enzymów trzustkowych u chorych z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki.

Biorąc pod uwagę, iż mukowiscydoza to choroba, której objawy spowodowane są zaburzeniami w wielu narządach, chorym należy zapewnić także odpowiednią terapię powikłań i chorób współtowarzyszących w CF.

Eksperci kliniczni wskazują, iż lek Orkambi® ma udowodnioną skuteczność, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, jest refundowany w części krajów Europy, Stanach Zjednoczonych i Kanadzie oraz że stanowi jedyną dopuszczoną obecnie do obrotu w Europie terapię działającą na przyczynę choroby.

Jak podkreślono powyżej, chorzy w Polsce nie mają obecnie dostępu do terapii oddziałującej na przyczynę mukowiscydozy. Dostępne są jedyne opcje terapeutyczne mające na celu łagodzenie objawów choroby. **W związku z tym u chorych z mukowiscydozą w Polsce istnieje wysoce niezaspokojone medyczne zapotrzebowanie na nowe, skuteczne terapie, które wpływają na przyczynę choroby.**

Interwencja

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia jest produkt leczniczy Orkambi® (lumakaftor + iwakaftor), pierwszy lek działający na przyczynę CF i zmieniający w sposób istotny jej przebieg.

W dniu 22 sierpnia 2014 r. produkt leczniczy Orkambi® otrzymał desygnację Komitetu ds. Leków Sierocych jako lek sierocy stosowany w leczeniu mukowiscydozy, jednak na prośbę producenta został wycofany z rejestru w październiku 2015 r.

Pierwsza substancja czynna leku Orkambi® – lumakaftor – koryguje białko CFTR, usprawniając przetwarzanie i transport komórkowy białka, dzięki czemu zwiększa się ilość funkcjonalnego białka CFTR na powierzchni komórki. Druga substancja czynna produktu leczniczego Orkambi® – iwakaftor – wzmacnia działanie białka CFTR, nasila transport jonów chlorkowych poprzez zwiększenie prawdopodobieństwa otwarcia kanału (lub bramkowania), który tworzy białko CFTR na powierzchni komórki. Wynikiem skojarzonego działania lumakaftoru i iwakaftoru jest zwiększenie ilości oraz nasilenie działania białka F508del-CFTR na powierzchni komórki, czego skutkiem jest zwiększony transport jonów chlorkowych

Przyjęto, że oceniana technologia we wskazaniu analizowanym w niniejszym raporcie będzie dostępna w ramach programu lekowego.

Biorąc pod uwagę, iż mukowiscydoza należy do grupy chorób rzadkich, jej przebieg jest progresywny, a charakter nieuleczalny, jak również innowacyjność oraz udokumentowaną skuteczność kliniczną analizowanego leku, produkt leczniczy Orkambi® należy określić jako preparat mający priorytetowe znaczenie dla chorych na mukowiscydozę i tak samo powinien być traktowany przez decydentów w całym procesie podejmowania decyzji refundacyjnej.

Komparatory

Produkt leczniczy Orkambi®, zaliczany do modulatorów białka CFTR, jest lekiem działającym na przyczynę mukowiscydozy. Wszystkie refundowane obecnie w Polsce w ramach terapii mukowiscydozy technologie lekowe stosowane są w ramach najlepszego leczenia wspomagającego (BSC, ang. *best supportive care*), mającego na celu jedynie łagodzenie objawów choroby.

Aktualnie w Polsce nie są dostępne terapie działające analogicznie jak lek Orkambi®, tzn. na przyczynę choroby. W leczeniu mukowiscydozy stosuje się i finansuje ze środków publicznych wyłącznie różnego rodzaju leczenie objawowe, stosowane w zależności od potrzeb chorych (np. antybiotyki w przypadku zaostrzeń choroby), w ramach tzw. BSC. W związku z powyższym, biorąc pod uwagę, iż żadna z obecnie dostępnych technologii medycznych nie mogłaby zostać zastąpiona przez produkt leczniczy Orkambi®, jako alternatywne

postępowanie medyczne należy **wskazać brak leczenia przyczynowego i stosowanie w zależności od potrzeb leczenia objawowego**. Dla uproszczenia dalszej części analiz jako komparator będzie wskazywane **leczenie objawowe stosowane w zależności od potrzeb (opisywane jako BSC)**.

Do leków stosowanych w ramach BSC można zaliczyć:

- ⊗ antybiotyki (szeroka gama leków, stosowanych w zależności od wykrytego patogenu);
- ⊗ leki mukolityczne (głównie dornaza alfa i hipertoniczny roztwór chlorku sodu);
- ⊗ leki rozszerzające oskrzela (najczęściej beta-2-mimetyki);
- ⊗ leki przeciwzapalne (m.in. niesteroidowe leki przeciwzapalne i/lub kortykosteroidy);
- ⊗ leki przeciwgrzybicze;
- ⊗ leczenie żywieniowe;
- ⊗ enzymy trzustkowe (u chorych z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki);
- ⊗ inne leki stosowane w ramach terapii powikłań i chorób współtowarzyszących w CF.

Wybór komparatorów został wykonany zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT*.

Efekty zdrowotne

Na podstawie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie dalszych analiz na podstawie punktów końcowych odnoszących się do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem, oceny funkcji płuc, zaostrzenia objawów płucnych, oceny stanu odżywienia i masy ciała, oceny parametrów antropometrycznych (w populacji pediatrycznej), oceny stężenia chlorków w pocie i profilu bezpieczeństwa.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, w tym przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

Dalsze kierunki analiz

W ramach analizy klinicznej przedstawione zostaną wyniki dla porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem względem wybranego komparatora tj. BSC.

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Orkambi® (lumakaftor + iwakaftor) w populacji docelowej. Zostanie ona oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii u chorych z populacji docelowej.

Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* technologię można uznać za opłacalną kosztową tylko przypadku, gdy wysokość kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość nie przewyższa progu opłacalności ustalonego w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca. W *Ustawie* nie przewidziano oddzielnego trybu dla terapii stosowanych w chorobach rzadkich i ultraradkich, pomimo faktu, że jest to podejście coraz częściej spotykane na świecie (m. in. Francja, Anglia, Szkocja, Norwegia). Również przy ocenie leku sierociego brana jest pod uwagę efektywność kosztowa interpretowana w pojęciu utylitarnym, które stanowi główną barierę uniemożliwiającą uzyskanie pozytywnej decyzji refundacyjnej. W analizie ekonomicznej podkreślona zostanie konieczność odstąpienia od takiego podejścia na rzecz podejścia egalitarnego. Podkreślona zostanie także potrzeba przedstawienia analizy ekonomicznej ukierunkowanej na uzasadnienia ceny leku oraz wskazanie na konieczność odniesienia się do zasad solidarności społecznej oraz zaspokojenia największych potrzeb zdrowotnych przy podejmowaniu decyzji refundacyjnej dla technologii wnioskowanej. W tym miejscu koniecznie należy przypomnieć, że od lat trwa dyskusja na temat tego, jak powinna wyglądać analiza ekonomiczna dla leków stosowanych w bardzo ograniczonej populacji chorych. Nikt nie ma wątpliwości, że zastosowanie klasycznej oceny opłacalności stosowania takich leków mija się z celem stając się barierą w dostępie chorych do nowoczesnych terapii. Projekt nowelizacji ustawy refundacyjnej (która jeszcze nie weszła w życie) przewidywał szczególne traktowanie takich leków. Niestety chorzy z chorobami rzadkimi wciąż mają nikle szanse na dostęp do nowoczesnych, ale przede

wszystkim terapii o udowodnionej skuteczności. W analizie ekonomicznej zostanie przedstawiona propozycja Podmiotu odpowiedzialnego wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka. Na tej mocy Podmiot zobowiąże się od obniżenia kosztów terapii w sposób, który zachęci płatnika do podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej. Wydaje się jednak, że ciężar leczenia chorych nie może spadać wyłącznie na producenta leku. Należy mieć na uwadze, iż *Ustawa o refundacji* została wprowadzona w życie, kiedy Polska należała do grona gospodarek rozwijających się i w owym czasie ograniczony dostęp do kosztownych terapii mógł być uzasadniony. Obecnie, kiedy Polska należy już do elitarnego grona krajów rozwiniętych, chorzy z chorobami rzadkimi mają prawo domagać się dostępu do leków, które są powszechnie dostępne w innych krajach UE, a których poziom rozwoju gospodarczego jest wciąż na niższym poziomie.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Orkambi® (lumakaftor + iwakaftor) w populacji docelowej. Rozpatrzone zostaną dwa scenariusze: istniejący oraz nowy, po objęciu wnioskowanej interwencji finansowaniem. Koszty technologii wnioskowanej zostaną przedstawione z uwzględnieniem zaproponowanego przez Podmiot odpowiedzialny instrumentu dzielenia ryzyka, który wpłynie na obniżenie wydatków jakie zostaną poniesione przez płatnika publicznego. Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Orkambi® w przedstawionym wskazaniu.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej* [4], pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Orkambi® (LUM + IWA, lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem) stosowanego w leczeniu mukowiscydozy (zwłóknienie torbielowate, CF, ang. *cystic fibrosis*) u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR (gen kodujący białko błonowe CFTR, ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* – mukowiscydozowy przezbłonowy regulator przewodnictwa) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (określanym dalej jako *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań*) [53] określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- ⊕ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - ⊕ proponowana interwencja (I);
-

- ⊗ proponowane komparatory (C);
- ⊗ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊗ rodzaj włączanych badań (S).

3. Problem zdrowotny

3.1. Wybór populacji docelowej

Zgodnie z ChPL (Charakterystyka Produktu Leczniczego) Orkambi®, lek ten wskazany jest w leczeniu mukowiscydozy u chorych w wieku 2 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.

Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Orkambi® (lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem) jest zatem zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym.

3.2. Definicja

Mukowiscydoza jest to genetycznie uwarunkowane zaburzenie wydzielania przez gruczoły zewnątrzwydzielnicze, głównie w układach oddechowym i pokarmowym. Przyczyną są mutacje genu kodującego białko błonowe CFTR, zmieniające czynność błony śluzowej nabłonka dróg oddechowych, przewodów trzustkowych, dróg żółciowych, jelit, nasieniowodów i gruczołów potowych. Objawy kliniczne CF są ogólnoustrojowe i zróżnicowane, a postępujący przebieg choroby nierzadko prowadzi do przedwczesnego zgonu chorych [44, 45, 54].

Zgodnie z ICD-10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych) klasyfikacja mukowiscydozy obejmuje:

- ⊗ CF z objawami ze strony układu oddechowego (E84.0);
- ⊗ CF z objawami z przewodu pokarmowego (E84.1);
- ⊗ CF z objawami ze strony innych narządów (E84.8);
- ⊗ CF nieokreślona (E84.9) [62].

Natomiast pojedyncze, izolowane objawy u chorych, u których zidentyfikowano przynajmniej jedną mutację genu CFTR, nie są klasyfikowane jako mukowiscydoza. Zalicza się je do grupy chorób zależnych od mutacji CFTR (ang. *CFTR-related disorders*). Są to:

- ⊗ przewlekłe zapalenie trzustki;
- ⊗ alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna;
- ⊗ rozsiane rozstrzenie oskrzeli;
- ⊗ rozsiane zapalenie oskrzelików;
- ⊗ azoospermia obstrukcyjna;
- ⊗ stwardniające zapalenie dróg żółciowych;
- ⊗ przejściowa hipertrypsynogenemia noworodków [62].

3.3. Etiologia i patogenezą

W patogenezie choroby podstawową rolę odgrywają mutacje genu CFTR, zlokalizowanego na długim ramieniu chromosomu 7. Gen CFTR koduje białko transportowe CFTR, pełniące rolę m.in. kanału chlorkowego w części szczytowej nabłonka wydzielniczego, modyfikatora innych białek i kanałów jonowych. Bierze ono także udział w transporcie ATP (ang. *adenosine triphosphate* – adenozyntrifosforan) i wydzielaniu śluzu. Konsekwencją defektu genu CFTR jest zaburzenie produkcji, funkcji lub transportu białka CFTR. Kumulacja gęstej i lepkiej wydzieliny prowadzi do upośledzenia drożności, przewlekłego stanu zapalnego i destrukcji przewodów wyprowadzających gruczołów zewnątrzwydzielniczych głównie w układzie oddechowym i w przewodzie pokarmowym (trzustka, wątroba, pęcherzyk żółciowy, jelita). W płucach zagęszczony śluz przylega do powierzchni dróg oddechowych, upośledza klirens śluzowo-rzęskowy, prowadząc do przewlekłego stanu zapalnego i zakażenia florą patogenną. W trzustce zagęszczona wydzielina blokuje przewody trzustkowe, upośledzając dostarczenie enzymów trawiennych do jelit, utrudnia trawienie i wchłanianie najważniejszych składników odżywczych (białek i tłuszczów) [54, 57].

W zależności od typu zaburzeń i wynikających z nich różnych konsekwencji klinicznych wyróżnia się 6 klas mutacji genu CFTR. Wystąpienie dwóch mutacji z klasy I-III prowadzi do całkowitej utraty funkcji kanału chlorkowego i zazwyczaj do niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki. Mutacje z grup IV-VI w większości przypadków wiążą się z zachowaną funkcją trzustki [54].

Tabela 1.
Klasy mutacji genu CFTR

Klasa mutacji genu CFTR	Typ defektu białka CFTR i jego konsekwencje	Przykłady mutacji
Klasa I	Zaburzenia syntezy białka, a w następstwie powstawanie wadliwego białka CFTR (zaburzenia ilościowe)	G542X, R553X, 394delTT, 1717-1G>A, R1162X
Klasa II	Zaburzenia dojrzewania białka (zaburzenia ilościowe)	F508del, N1303K, I507del, G85E
Klasa III	Zaburzenie regulacji kanału chlorkowego (zaburzenia funkcji)	G551D, S1251N, G551S
Klasa IV	Zaburzenia przewodnictwa kanału chlorkowego (zaburzenia funkcji)	R117H, R334W, R347P
Klasa V	Szybsza degradacja białka, a w następstwie zmniejszona ilość białka CFTR (zaburzenia ilościowe)	3849+10kbC>T, A455E,
Klasa VI	Defekt oddziaływań pomiędzy kanałami CFTR a innymi kanałami w szczytowej części błony komórkowej (zaburzenia ilościowe)	C.120del23, 1811+1.6kbA>G, Q1412X, N287Y

Zródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *Sands 2017* [54]

Mukowiscydoza wywołwana przez mutację F508del, należąca do klasy II mutacji genu CFTR, jest szczególnie ciężka. Mutacja ta wpływa na białko CFTR na wiele sposobów, przede wszystkim prowadząc do produkcji białka niezdolnego do transportu do błony szczytowej komórki. Sądzi się, że zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia cukrzycy w przebiegu CF występuje właśnie u chorych z homozygotyczną mutacją F508del [57].

Mukowiscydoza jest chorobą monogenową i dziedziczona jest jako cecha autosomalna recesywna. Rozpoznanie choroby u dziecka oznacza, że jego rodzice są nosicielami zmutowanego genu. Sami nie wykazując cech klinicznych choroby mogą przekazywać zmutowany gen swojemu potomstwu. W takim związku szansa urodzenia chorego dziecka wynosi 25% (stan homozygotyczności dla genu zmutowanego). W pozostałych 75% urodzą się dzieci zdrowe (oba geny prawidłowe, stan homozygotyczności dla genu prawidłowego), względnie jeden gen zmutowany i jeden prawidłowy (stan heterozygotyczności, nosicielstwo, tak jak u rodziców) [66].

3.4. Rozpoznawanie

Schemat diagnostyczny potwierdzający rozpoznanie mukowiscydozy uwzględnia zarówno dzieci i dorosłych, u których stwierdza się kliniczne objawy choroby (opisane szczegółowo w rozdziale 3.5) lub dodatni wywiad rodzinny, jak i noworodki z pozytywnym wynikiem badania przesiewowego (CF NBS, ang. *cystic fibrosis newborn screening*). Po wprowadzeniu na

terenie całego kraju CF NBS rozpoznanie ustalane jest przede wszystkim na podstawie nieprawidłowego jego wyniku. Badanie to nie stanowi jednak jedynego kryterium rozpoznania choroby, gdyż istnieje możliwość wystąpienia przypadków dzieci, u których CF nie zostanie wykryta w badaniach przesiewowych (nawet do 5%). Zawsze, jeśli na podstawie objawów klinicznych zostanie wysunięte podejrzenie mukowiscydozy, należy rozpocząć procedurę diagnostyczną, nawet u dzieci objętych CF NBS. Rodzeństwo nowo rozpoznanych chorych powinno być wezwane do ośrodków referencyjnych w celu potwierdzenia lub wykluczenia choroby [54].

Tabela 2.
Objawy kliniczne występujące w momencie rozpoznania mukowiscydozy u chorych nieobjętych CF NBS według wieku i częstości występowania

Wiek	Objawy kliniczne
0.-2. r.ż.	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ zaburzenia rozwoju; ⊗ biegunka tłuszczowa; ⊗ nawracające infekcje dróg oddechowych w tym zapalenia oskrzeli/oskrzelików; ⊗ niedrożność smółkowa; ⊗ wypadanie śluzówki odbytu; ⊗ obrzęki/hipoproteinemia/zmian skórne o typie „kwashiorkor”; ⊗ ostre zapalenie płuc/ropniak; ⊗ zespół utraty soli; ⊗ przedłużająca się żółtaczka noworodków; ⊗ niedobór witaminy K z objawami skazy krwotocznej.
3.-16. r.ż.	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ nawracające zakażenia dróg oddechowych lub objawy „astmy”; ⊗ palce pałeczkowate i „idiopatyczne” rozstrzenia oskrzeli; ⊗ biegunka tłuszczowa; ⊗ polipy nosa i zapalenie zatok przynosowych; ⊗ przewlekła niedrożność jelit, wgłobienie; ⊗ zapaść podczas upałów z hiponatremią; ⊗ rozpoznanie CF u krewnych.
Dorośli (często atypowa CF)	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ azoospermia/wrodzony brak nasieniowodów; ⊗ rozstrzenia oskrzeli; ⊗ przewlekłe zapalenie zatok przynosowych; ⊗ ostre lub przewlekłe zapalenie trzustki; ⊗ alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna; ⊗ ogniskowa marskość żółciowa wątroby; ⊗ zaburzenia tolerancji glukozy; ⊗ nadciśnienie wrotne; ⊗ cholestaza/kamica żółciowa.

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji Sands 2017 [54]

Badania CF NBS

Badania CF NBS wprowadzono w Polsce w latach 1999-2003, jako badanie pilotażowe na terenie 4 województw (mazowieckie, mazurskie, podlaskie i lubelskie). Po ich wznowieniu w 2006 r. stopniowo rozszerzano obszar badań aż do czerwca 2009, kiedy objęły one cały kraj. W badaniu CF NBS krew na bibułę pobierana jest między 3. a 5. dobą życia w celu

oznaczenia immunoreaktywnej trypsyny (IRT, ang. *immunoreactive trypsin*). W przypadku przekroczenia wartości progowej IRT ustalonej powyżej 99,4 centyla wykonuje się analizę DNA (ang. *deoxyribonucleic acid* – kwas deoksyrybonukleinowy). Obecnie w Polsce stosowana jest strategia IRT/DNA z szerokim panelem analizy DNA obejmującym do 95% zmutowanych alleli genu CFTR. W przypadku obecności mutacji w jednym lub obu allelach genu CFTR dziecko wzywane jest do ośrodka referencyjnego na konsultację weryfikacyjną. Po potwierdzeniu rozpoznania chory zostaje objęty opieką specjalistyczną ośrodka mukowiscydozy [54].

Implementacja CF NBS wpłynęła na obniżenie wieku rozpoznania mukowiscydozy (do około 1.-2. m.ż.) oraz poprawę stanu klinicznego w porównaniu z populacją chorych, u których rozpoznanie ustalono na podstawie objawów klinicznych. Obecnie stosowany w Polsce schemat IRT/DNA z rozszerzonym panelem analizy DNA daje możliwość wczesnego rozpoznania CF, nawet u dzieci z prawidłowymi wartościami testów potowych. Wczesne rozpoznanie pozwala na włączenie leczenia żywieniowego i fizjoterapii często jeszcze przed wystąpieniem objawów klinicznych, co korzystnie wpływa na rokowanie [54].

Testy potowe

Jednym z podstawowych badań potwierdzających dysfunkcję białka CFTR jest wykazanie zwiększonego stężenia elektrolitów w pocie. Testy potowe wykonywane są zarówno u niemowląt podczas wizyty weryfikacyjnej po uzyskaniu nieprawidłowego wyniku CF NBS, jak i u starszych dzieci oraz dorosłych, u których występują objawy kliniczne typowe dla mukowiscydozy. Stosowane są 2 metody wykonywania testów potowych:

- ⊕ ilościowa jontoforeza pilokarpinowa według Gibsona i Cooka (metoda klasyczna), polegająca na 30-minutowym zbieraniu potu najczęściej ze skóry przedramienia, rzadziej pleców, po stymulacji gruczołów potowych pilokarpiną;
- ⊕ metoda konduktometryczna, oceniająca stężenie elektrolitów w pocie poprzez ocenę przewodnictwa elektrycznego badanej próbki potu [44, 49, 54].

Normy stężenia chlorków w pocie w zależności od metody i wieku dziecka przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Interpretacja wyników testów potowych wykonanych metodą ilościowej jontoforezy pilokarpinowej

Interpretacja	Stężenie chlorków w pocie [mmol/l]	
	0.-6. m.ż.	>6. m.ż.
Prawidłowe	≤29	≤39
Graniczne	30-59	40-59
Podwyższone	≥60	≥60

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *Sands 2017* [54] i publikacji *Farrell 2008* [28]

Testy potowe powinny być przeprowadzane przez doświadczony personel w specjalistycznych ośrodkach mukowiscydozy, gdzie wykonuje się co najmniej 150 badań rocznie. Daje to możliwość uzyskania wiarygodnych wyników i ich interpretacji, z uwzględnieniem wyników fałszywie dodatnich i ujemnych [54].

Tabela 4.
Przyczyny fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych wyników testów potowych

Przyczyny fałszywie dodatniego wyniku testu potowego	Przyczyny fałszywie ujemnego wyniku testu potowego
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ niedoczynność kory nadnerczy lub stres; ⊗ jadłowstręt psychiczny; ⊗ dysplazja ektodermalna; ⊗ atopowe zapalenie skóry; ⊗ fukozydoza; ⊗ niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej; ⊗ mukopolisacharydozy; ⊗ niedoczynność tarczycy; ⊗ niedoczynność przytarczyc; ⊗ niedożywienie spowodowane różnymi przyczynami włączając zakażenie HIV (ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności); ⊗ moczówka prosta nerkowa; ⊗ nerczyca; ⊗ pseudohypoaldosteronizm; ⊗ rodzinna cholestaza. 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ obrzęki obwodowe; ⊗ niedożywienie; ⊗ błędy techniczne (np. rozcieńczenie próbki, mała ilość potu); ⊗ obecność niektórych mutacji (np. 3849+10kbC→T, R117H).

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *Sands 2017* [54]

Pomiar przeznabłonkowej różnicy potencjałów

Badanie potencjałów elektrycznych błony śluzowej nosa lub odbytu także może być pomocne w ocenie funkcji białka CFTR. Typowe dla chorych na CF są bardziej ujemne wartości przeznabłonkowej różnicy potencjałów oraz istotna zmiana po podaniu amiloridu (stają się mniej ujemne) w przeciwieństwie do osób zdrowych. Pomiar przeznabłonkowej różnicy potencjałów powinien być wykonany dwukrotnie. Przeciwwskazaniem do jego wykonania są

przebyte zabiegi operacyjne w obrębie jam nosowych oraz ostra infekcja błony śluzowej nosa [54, 62].

Diagnostyka molekularna

Ze względu na autosomalne recesywne dziedziczenie mukowiscydozy, molekularny test diagnostyczny ma na celu identyfikację mutacji w obu allelach genu CFTR. Większość komercyjnie dostępnych zestawów umożliwia identyfikację najczęściej występujących mutacji z ponad 2000 dotychczas zidentyfikowanych [18, 62].

Wykrycie patogennych mutacji w dwóch allelach ostatecznie potwierdza rozpoznanie mukowiscydozy u chorego. Jeśli w trakcie procedury diagnostycznej udało się ustalić mutację tylko w jednym allelu lub nie zidentyfikowano żadnej mutacji wynik badania molekularnego nie potwierdza, ale i nie wyklucza rozpoznania mukowiscydozy. W takich przypadkach, jeśli obraz kliniczny choroby sugeruje podejrzenie mukowiscydozy, należy rozpatrzyć możliwość rozszerzenia panelu badanych mutacji poprzez:

- ⊗ zastosowanie testu diagnostycznego identyfikującego większą liczbę mutacji;
- ⊗ analizę rozległych delecji z zastosowaniem metody MLPA (ang. *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* – multipleksowa amplifikacja sondy zależna od ligacji);
- ⊗ sekwencjonowanie fragmentów kodujących wraz z przylegającymi sekwencjami intronowymi;
- ⊗ zastosowanie innych technik molekularnych [62].

Wykrywalność mutacji genu CFTR ograniczona jest różnicami w częstości występowania danego defektu w różnych populacjach oraz stosowanymi metodami diagnostycznymi [62].

Przed izolacją DNA z krwi należy się upewnić, czy choremu nie przetoczono krwi pełnej lub hemopreparatów. Okres karencji po przetoczeniu powinien wynosić nie mniej niż 60 dni. W takim przypadku źródłem DNA powinna być inna tkanka. Badany lub jego opiekun prawny musi wyrazić pisemną zgodę na wykonanie testu genetycznego (wypełnienie i podpisanie formularza świadomej zgody) oraz wyrazić swoją wolę odnośnie bankowania preparatu DNA i możliwości jego użycia do dalszych/innych badań w przyszłości. Wszystkim rodzinom chorych na mukowiscydozę powinna być oferowana porada genetyczna zgodnie z zasadami tej procedury [62].

Wyzwaniem diagnostycznym pozostają chorzy nieprezentujący pełnego spektrum objawów klinicznych lub z prawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych (prawidłowe stężenie chlorków w pocie, brak znanej mutacji). W takich przypadkach pomocne okazać się może poszerzenie diagnostyki o tomografię komputerową płuc wysokiej rozdzielczości, testy czynnościowe trzustki, badania mikrobiologiczne oraz analizę nasienia [56].

Podsumowanie kryteriów diagnostycznych CF przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Kryteria diagnostyczne CF

Kryteria diagnostyczne CF		
<ul style="list-style-type: none"> ⊕ stwierdzenie przynajmniej jednego z objawów klinicznych typowych dla choroby; <p>LUB</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ występowanie CF u rodzeństwa i/lub u rodziców; <p>LUB</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ dodatni wynik CF NBS. 	ORAZ	<p>Potwierdzenie dysfunkcji białka CFTR jednym z badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ test potowy (jonoforeza pilokarpinowa) wykazujący znamienne wysokie wartości anionów chlorkowych w 2 badaniach; ⊕ badanie molekularne – wykrycie mutacji w obu allelach (trans) genu CFTR; ⊕ pomiar potencjałów elektrycznych błony śluzowej nosa lub odbytu.

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *Sands 2017* [54]

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Objawy kliniczne mukowiscydozy są ogólnoustrojowe i obejmują wiele narządów:

- ⊕ objawy ze strony układu oddechowego:
 - ⊕ przewlekły kaszel lub/i produkcja wydzieliny;
 - ⊕ świszczący oddech;
 - ⊕ palce pałeczkowate;
 - ⊕ polipy nosa lub przewlekłe zapalenie zatok przynosowych;
 - ⊕ wyhodowanie w posiewie płwociny typowych dla CF patogenów (np. *Pseudomonas aeruginosa* lub prątki niegruźlicze);
- ⊕ objawy żołądkowo-jelitowe:
 - ⊕ jelitowe: niedrożność smółkowa, wypadanie śluzówki odbytu, zespół zaburzeń drożności dystalnego odcinka jelita krętego (DIOS, ang. *distal intestinal obstructive syndrome*);
 - ⊕ trzustkowe: niewydolność trzustki, zapalenie trzustki;

- ⊕ wątrobowe: ogniskowa marskość żółciowa wątroby, nadciśnienie wrotne, przedłużająca się żółtaczka noworodków;
- ⊕ następstwa niedożywienia i utraty soli:
 - ⊕ brak prawidłowego rozwoju;
 - ⊕ ostry zespół utraty soli;
 - ⊕ rzekomy zespół Barttera, przewlekła alkalozja metaboliczna;
 - ⊕ hipoproteinemia – obrzęki;
 - ⊕ kwashiorkor ze zmianami skórnyymi;
 - ⊕ objawy niedoboru witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (np. niedobór witaminy K mogący objawiać się krwawieniami w okresie noworodkowym);
- ⊕ azoospermia obstrukcyjna:
 - ⊕ obustronny brak nasieniowodów [54].

Obraz kliniczny

Zakres fenotypów mukowiscydozy jest bardzo szeroki: od klasycznej postaci, przez postać atypową, choroby zależne od mutacji CFTR, aż po CFSPID (ang. *screened positive patients with hypertrypsinogenemia and an inconclusive diagnosis* – dodatni wynik badania przesiewowego w kierunku mukowiscydozy, rozpoznanie niejednoznaczne). Wśród ponad 2000 znanych mutacji genu CFTR znajdują się również zmiany o nieznanym konsekwencjach klinicznych [54].

Tabela 6.
Zakres fenotypów klinicznych związanych z 2 mutacjami w genie CFTR

Postać CF	Charakterystyczne objawy
Klasyczna postać (ponad 90% chorych)	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ choroba oskrzelowo-płucna i zatok przynosowych z niewydolnością trzustki oraz jej żołądkowo-jelitowymi i żywieniowymi konsekwencjami, wysokie stężenie chlorków w pocie, niepłodność męska; ⊕ jak powyżej, ale z wydolną trzustką.
Atypowa (nieklasyczna) postać CF (2-10% chorych)	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ choroba oskrzelowo-płucna i zatok przynosowych oraz niepłodność męska z prawidłowymi wynikami testów potowych; ⊕ ciężkie zapalenie zatok przynosowych oraz wrodzony obustronny brak nasieniowodów; ⊕ izolowana niepłodność mężczyzn; ⊕ nawracające idiopatyczne zapalenie trzustki; ⊕ alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna; ⊕ stwardniające zapalenie dróg żółciowych; ⊕ zespół utraty soli.
Bez objawów klinicznych w momencie oceny	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ z dodatnim wynikiem testu potowego; ⊕ z prawidłowym lub granicznym wynikiem testu potowego.

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji Sands 2017 [54]

Przebieg naturalny

Choroba ujawnia się na ogół we wczesnym dzieciństwie, rzadko później, kiedy objawy są mniej nasilone lub nietypowe. Najczęściej następuje przewlekła, powolna destrukcja oskrzeli z zajęciem mięszu płuc, co prowadzi do niewydolności oddechowej i zgonu (w Polsce mediana wieku w momencie zgonu wynosi ok. 24 lata) [36, 45].

Zaburzony transport jonów w komórkach wydzielniczych powoduje pojawienie się gęstego i lepkiego śluzu. Jego zaleganie w narządach układu oddechowego, pokarmowego i rozrodczego odpowiada za charakterystyczne dla CF objawy kliniczne. Zaburzony skład płynu powierzchniowego dróg oddechowych i uszkodzenie nabłonka przez mediatory zapalne sprzyja zakażeniu i kolonizacji drobnoustrojami. Przewlekły proces zapalny i zakażenie bakteryjne oraz czopowanie dróg oddechowych gęstą śluzowo-ropną wydzieliną doprowadza stopniowo do ich uszkodzenia i rozwoju rozstrzeni oskrzeli. Najczęściej izolowane bakterie z płwociny chorych na mukowiscydozę to m.in.: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Haemophilus influenzae*. Zmiany w układzie oddechowym powodują wystąpienie objawów tj. napadowy kaszel, odkrztuszanie śluzowej lub ropnej wydzieliny, ograniczenie wydolności wysiłkowej, duszność, palce pałeczkowate i ogólne osłabienie. W zaostrzeniu choroby oskrzelowo-płucnej pojawiają się objawy oraz odchylenia w badaniu przedmiotowym i badaniach dodatkowych (pogorszenie stanu ogólnego, nasilenie kaszlu, zwiększenie ilości lub zmiana charakteru wykrztuszanej wydzieliny, niekiedy gorączka i nasilenie duszności, progresja zmian osłuchowych, spirometrycznych lub radiologicznych, nowe patogeny w płwocinie, zwiększenie stężenia biomarkerów stanu zapalnego we krwi lub nasilenie zaburzeń gazometrycznych). Do powikłań niezwiązanych bezpośrednio z procesem infekcyjnym należy krwioplucie i rozwój odmy opłucnowej. Z czasem kolejne zaostrzenia choroby oskrzelowo-płucnej mogą prowadzić do niewydolności oddechowej, nadciśnienia płucnego i niewydolności prawokomorowej serca. Górne drogi oddechowe również objęte są procesem chorobowym. Zaleganie gęstej wydzieliny z towarzyszącą ograniczoną wentylacją zatok powoduje utrzymywanie się przewlekłego stanu zapalnego i sprzyja występowaniu polipów. Klinicznie dochodzi do niedrożności nosa, ropnego kataru i bólów głowy [45, 56].

Niemal wszystkie narządy układu pokarmowego są objęte procesem chorobowym w przebiegu CF. Pod względem częstości występowania objawów obserwuje się: niedożywienie (85%), chorobę refluksową przełyku (26-80%), wypadanie odbytu (20%), DIOS (16%) oraz niedrożność smółkową (6-20%). Zaburzony transport jonów ogranicza w kilku mechanizmach przepływ wody do światła przewodów układu pokarmowego. Najczęściej dotkniętym organem

jest trzustka, w której zmniejszenie wydzielania płynów i dwuwęglanów powoduje czopowanie przewodów gęstą wydzieliną, co z czasem prowadzi do zastępowania prawidłowego mięszu tkanką tłuszczową i włóknistą. Klinicznie utrata zewnątrzwydzielniczej funkcji trzustki (zwłaszcza lipo- i proteolitycznej) prowadzi do zaburzeń trawienia i wchłaniania poszczególnych składników pokarmowych. U części chorych z wydolną w chwili rozpoznania trzustką, z czasem może dochodzić do utraty funkcji zewnątrzwydzielniczej narządu [56].

Do rzadkich powikłań związanych z CF należy objawowe zapalenie trzustki. Stłuszczenie i zwłóknienie prawidłowej tkanki trzustki z czasem dotyczyć może także wysp trzustkowych i doprowadzić do niewydolności wewnątrzwydzielniczej tego narządu. Dochodzi do rozwoju nietolerancji glukozy, a następnie cukrzycy. Choroba wątroby i dróg żółciowych należy do wczesnych powikłań CF – u większości chorych ujawnia się w dzieciństwie lub we wczesnej młodości. W patogenezie zmian w wątrobie udział biorą – podobnie jak w całym przewodzie pokarmowym – czynniki związane z nieprawidłową funkcją białka CFTR zlokalizowanego w błonie szczytowej komórek wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych. Zagęszczona żółć czopuje przewody, doprowadzając do ogniskowego włóknienia, a następnie ogniskowej i wielozrazikowej marskości wątroby. Zaawansowana cholestaza nie jest jednak typowym obrazem w CF. Za obserwowaną hepatomegalię i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy odpowiada głównie stłuszczenie wątroby spowodowane czynnikami zewnątrzwątrobowymi (m.in. insulinooporność oraz krążące cytokiny zapalne). Zaawansowana choroba wątroby prowadzić może do niewydolności narządu i nadciśnienia w układzie wrotnym z następowym krwawieniem z żyłaków przełyku. Do zaburzeń czynności przewodu pokarmowego w przebiegu CF należą refluks żołądkowo-przełykowy i DIOS. Reflaks jest najczęściej bezobjawowy, u niektórych chorych obserwuje się zgagę i zarzucanie kwaśnej treści do jamy ustnej. Do występowania nawracających, kurczowych bólów brzucha charakterystycznych dla DIOS, przyczynia się zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, zaburzony transport elektrolitów przez ścianę jelit oraz ich nieprawidłowa motoryka. Charakterystyczne dla mukowiscydozy zaburzenia w przewodzie pokarmowym, przede wszystkim niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki, prowadzą do wystąpienia tłuszczowych stolców, niedożywienia i zaburzeń wzrastania oraz niedoborów witamin rozpuszczalnych w tłuszczach [56].

U ok. 98% mężczyzn z CF występują zaburzenia rozwojowe w układzie rozrodczym skutkujące niepłodnością. Najczęściej obserwuje się obustronny niedorozwój nasieniowodów. Wśród

innych problemów zdrowotnych chorych na CF wymienia się: opóźnienie dojrzewania płciowego, osteoporozę, artropatię i zapalenie naczyń [56].

Rokowanie

Mukowiscydoza jest chorobą nieuleczalną. Jest to choroba wielonarządowa, jednakże przede wszystkim postępujące zmiany destrukcyjne w płucach negatywnie wpływają na chorobowość i umieralność. Problemy związane z układem oddechowym są przyczyną najczęściej występujących objawów, a także niewydolności oddechowej i zgonów. Mimo, że wczesne wdrożenie i systematycznie prowadzenie leczenia wydłuża życie, jednak o jego długości i jakości decydują zmiany w obrębie układu oddechowego. Jeszcze kilkanaście lat temu mukowiscydoza prowadziła do śmierci we wczesnym dzieciństwie, obecnie mediana wieku w momencie zgonu z powodu CF w Polsce wynosi ok. 24 lata (np. w Kanadzie jest to 39 lat) i stale się zwiększa. W krajach Europy Zachodniej, która oferuje wyższy standard opieki chorym na mukowiscydozę, prognozowany czas przeżycia pacjentów udało się wydłużyć do 36-40 lat. Obecnie postęp w medycynie pozwala na szybkie diagnozowanie i wdrażanie nowoczesnego leczenia, a operacje transplantacji narządów są ratunkiem dla wielu chorych. Duże nadzieje wiąże się z rozwojem terapii genowej, która mogłaby zapewnić leczenie przyczynowe tej obecnie nieuleczalnej choroby [17, 36, 52].

Przyczyny stabilnego wzrostu mediany przeżycia i zwiększenia populacji dorosłych chorych na mukowiscydozę są złożone i można je podzielić na genetyczne i niegenetyczne. Do czynników niegenetycznych zalicza się czynniki środowiskowe (ekspozycja na dym tytoniowy, klimat, smog), zależne od opieki (dostęp do specjalistycznych ośrodków mukowiscydozy, jakość kontroli zakażeń i adherencja) oraz czynniki socjoekonomiczne. Złe żywienie, kolonizacja układu oddechowego takimi patogenami, jak *Pseudomonas aeruginosa* lub *Burkholderia cenocepacia*, nieleczona cukrzyca będąca powikłaniem mukowiscydozy, płęć żeńska to dobrze poznane czynniki związane z gorszym rokowaniem [17, 33].

W 2001 r. Liou i wsp. opublikowali model pozwalający oszacować 5-letnie przeżycie chorych na CF, z uwzględnieniem czynników prognostycznych, opracowany na podstawie danych pochodzących od prawie 11 600 chorych na mukowiscydozę ze Stanów Zjednoczonych. W 2011 r. model ten zweryfikowano w oparciu o dane pochodzące od chorych leczonych we włoskich ośrodkach klinicznych zajmujących się leczeniem mukowiscydozy. Ustalono, że do czynników prognostycznych zwiększających prawdopodobieństwo przeżycia należą:

- ⊕ wyższa FEV1 (ang. *forced expiratory volume in 1 second* – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa, objętość powietrza wydmuchnięta z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu);
- ⊕ większa masa ciała dostosowana do wieku (wskaźnik *z-score*);
- ⊕ wydolność trzustki;
- ⊕ infekcja *Staphylococcus aureus* [5, 39].

Z kolei, czynniki zmniejszające prawdopodobieństwo przeżycia to:

- ⊕ wiek (starsi chorzy);
- ⊕ płeć (kobiety);
- ⊕ cukrzyca;
- ⊕ infekcja *Burkholderia cepacia*;
- ⊕ większa liczba zaostrzeń objawów płucnych [5, 39].

3.5.1. Monitorowanie przebiegu choroby

Mukowiscydoza wymaga stałej opieki specjalistycznej, monitorowania stanu chorego i mogących się pojawić powikłań choroby. Zależnie od wieku i stanu chorego monitoruje się odżywienie, czynność płuc i prowadzi badania bakteriologiczne płwociny. Przynajmniej raz w roku chory przechodzi rutynowe badania kontrolne w ośrodku specjalistycznym zajmującym się leczeniem mukowiscydozy. U chorych na mukowiscydozę zaleca się okresowe wykonywanie następujących badań:

- ⊕ badanie radiologiczne klatki piersiowej oceniające stan płuc i serca – wykonuje się co 2-4 lata oraz w każdym przypadku zaostrzenia choroby lub wystąpienia powikłań;
- ⊕ badanie elektrokardiograficzne – ocenia czynność serca, badanie echokardiograficzne – ocenia strukturę i czynność serca;
- ⊕ badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej – ocenia stan narządów wewnętrznych: wątroby, trzustki, nerek. Wykonywane jest raz na rok lub co dwa lata;
- ⊕ spirometria – badanie czynnościowe określające pojemność płuc i przepływy powietrza znajdującego się w płucach i oskrzelach. Polega komputerowym pomiarze wydychanego powietrza przez spirometr. Wskaźnik pojemności życiowej płuc świadczy o stopniu zaawansowania zmian płucnych;
- ⊕ gazometria – proste badanie krwi określające jej natlenienie. Mierzy się ciśnienie parcjalne tlenu i dwutlenku węgla, co pozwala pośrednio ocenić funkcję płuc i serca;

- ⊕ bronchoskopia – polega na wprowadzeniu światłowodu z kamerą do drzewa oskrzelowego. Pozwala na ocenę budowy drzewa oskrzelowego oraz pobranie wydzieliny do badania bakteriologicznego;
- ⊕ gastroskopia – polega na wprowadzeniu światłowodu do przewodu pokarmowego i ocenę przełyku, żołądka i dwunastnicy;
- ⊕ pomiar aktywności enzymów wątrobowych (szczególnie fosfatazy zasadowej) informuje o stanie wątroby i ewentualnych jej zaburzeniach;
- ⊕ doustny test tolerancji glukozy – pomiar stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej po upływie dwóch godzin po podaniu 75 g glukozy doustnie na czczo. Badanie to wykonuje się raz w roku szczególnie u dzieci w wielu szkolnym;
- ⊕ odsetek hemoglobiny glikowanej jest wykonywany w celu oceny średniego stężenia glukozy we krwi w ciągu 3 miesięcy przed pomiarem [43].

Ponadto, do badań oceniających zaawansowanie choroby w obrębie przewodu pokarmowego należy zaliczyć badania biochemiczne (stężenie albumin i białka całkowitego, parametry koagulologiczne, stężenie witamin w surowicy krwi). Oceny czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki dokonuje się na podstawie pomiaru stężenia elastazy-1 w próbce kału oraz oznaczenia wydalania tłuszczu w 72-godzinnej zbiórce stolca. To ostatnie badanie służy także do monitorowania efektywności suplementacji enzymatycznej. W diagnostyce zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmowego używana jest 24-godzinna pH-metria i pH-impedancja przełyku oraz zdjęcie przeglądowe jamy brzusznej z kontrastem [56].

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków) definiuje chorobę rzadką jako występującą w populacji z częstością nie większą niż 5 na 10 000 osób [24]. Z kolei, zgodnie z *Zarządzeniem Nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z dnia 7 kwietnia 2014 roku zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie: programy zdrowotne (lekowe)*, choroba rzadka jest definiowana jako występująca z częstością ≤ 5 przypadków na 10 000 osób, a ultrazadka jako występująca z częstością ≤ 1 przypadek na 50 000 osób [64]. Zgodnie z *Zarządzeniem Nr 17/2007 Prezesa NFZ z dnia 10 kwietnia 2007 r. w sprawie zasad wdrażania terapeutycznych programów zdrowotnych finansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia*, w Polsce za chorobę ultrazadką uznawana jest zaś choroba występująca z częstością poniżej 750 przypadków w Polsce [65].

Towarzystwo ECFS (ang. *European Cystic Fibrosis Society* – Europejskie Towarzystwo Mukowiscydozy) prowadzi rejestr chorych na mukowiscydozę w Europie, ale dane dla Polski nie są jeszcze dostępne [20]. Według danych fundacji Oddech Życia w Polsce żyje ponad 1800-2000 chorych na mukowiscydozę, a co roku rozpoznaje się około 80 przypadków mukowiscydozy. Głównie w wyniku badań przesiewowych u noworodków [35]. Na podstawie danych z badania, w którym oceniano częstość występowania mukowiscydozy w krajach Europy, w Polsce wynosi ona około 2:10 000 osób (zawarte w tej publikacji polskie dane na rok 2004 dotyczyły 987 chorych, co daje chorobowość na poziomie 0,256 przypadków na 10 000 mieszkańców, z powodu krótkiej oczekiwanej długości życia chorych na CF) [27].

Wśród 2028 mutacji genu CFTR obecnie zarejestrowanych w bazie CF (ang. *Cystic Fibrosis Mutation Database*) w Polsce najczęstszą jest F508del stanowiąca aż 62% wszystkich zmutowanych alleli [18, 54].

Według danych otrzymanych od Zamawiającego w Polsce jest obecnie [REDACTED] chorych z mutacją F508del genu CFTR, w tym [REDACTED] chorych powyżej 2. r.ż. [19].

Szacuje się, że w Polsce z terapii z wykorzystaniem leku Orkambi® będzie mogło skorzystać [REDACTED] (minimum [REDACTED] – maksimum [REDACTED]) chorych w I roku refundacji oraz [REDACTED] (minimum [REDACTED] – maksimum [REDACTED]) chorych w II roku refundacji. Szczegółowe szacunki dotyczące populacji docelowej znajdują się w części ekonomicznej stanowiącej integralną część wniosku refundacyjnego.

3.6.1. Obciążenie chorobą

Mukowiscydoza nadal pozostaje chorobą nieuleczalną. Zaburzenia wieloukładowe mogą znacząco pogorszyć, i tak już niepomyślnie, rokowanie w mukowiscydozie. U chorych na mukowiscydozę z czasem mogą wystąpić różnorodne powikłania, między innymi: cukrzyca, nawracające zapalenie trzustki, marskość wątroby, osteoporoza, krwioplucia, żylaki przełyku [48].

W przypadku choroby manifestującej się wieloobjawowo, jaką jest mukowiscydoza, obciążenia wynikające z wymagań medycznej opieki domowej są szczególnie dotkliwe. Przeprowadzanie codziennej fizjoterapii układu oddechowego jest nie tylko czasochłonne, ale wymaga zastosowania kosztownego sprzętu rehabilitacyjnego (inhalatorów, nebulizatorów, sprzętu do drenażu oskrzeli itp.). Stosowanie reżimu żywieniowego, niezbędnego dla prawidłowego metabolizmu i funkcjonowania chorego dodatkowo zwiększa koszty utrzymania i rehabilitacji,

równocześnie nakładając specyficzne wymagania i dodatkowe obowiązki na osobę przygotowującą dla chorego posiłki. Dojazdy do specjalistycznych ośrodków leczniczych oraz uzyskanie dostępu i opłacenie stosownej farmakoterapii pochłaniają czas i znaczne środki finansowe. W przypadku, gdy na mukowiscydozę chorują dzieci, niemal wszystkie wspomniane obciążenia materialno-organizacyjne spadają na ich opiekunów, którzy z powodu konieczności stałej obecności często rezygnują z pracy zawodowej. Mimo, że w okresie adolescencji młodzież częściowo może współorganizować rehabilitację, odciążając swoich rodziców, jednak w polskich warunkach także chorzy w okresie wczesnej dorosłości są znacząco uzależnieni od ich finansowego i organizacyjnego wsparcia [67].

Rzadkie występowanie mukowiscydozy implikuje szereg problemów związanych z praktyką oddziaływań rehabilitacyjnych wobec chorych w różnych grupach wiekowych. Należą do nich trudności związane z dostępnością leczenia specjalistycznego, brak szczegółowej wiedzy na temat diagnostyki i symptomatologii mukowiscydozy wśród personelu podstawowej opieki zdrowotnej oraz brak doświadczenia w leczeniu chorych na CF w placówkach medycznych w miejscu zamieszkania chorych. Ośrodki specjalistyczne, w tym ośrodki leczenia mukowiscydozy przeznaczone są głównie dla dzieci, toteż rosnąca grupa dorosłych chorych ma poważne problemy z dostępnością do stosownej pomocy medycznej. Obecnie wielu dorosłych jest leczonych w ośrodkach pediatrycznych, które sprawują nad nimi opiekę na podstawie indywidualnych zgód Narodowego Funduszu Zdrowia [48, 67].

Postępujący charakter mukowiscydozy ze złym rokowaniem lub występowanie zaostrzeń objawów, związanych z ryzykiem utraty życia mogą wywoływać specyficzne konsekwencje u chorego, tj. nasilenie lęku, znaczące obniżenie poczucia sprawstwa lub inne zaburzenia adaptacyjne. Ponadto, CF może manifestować się niskim wzrostem, niedoborem masy ciała, kaszlem, czy rozwojem palców pałeczkowatych, co może prowadzić do wycofania społecznego chorych [67].

W związku z powyższym, w terapii mukowiscydozy, konieczne jest zapewnienie multidyscyplinarnej opieki nad chorym, stwarzającej możliwość kontroli, kontynuowania i ewentualnej modyfikacji właściwego leczenia. Postępowanie takie może przyczynić się nie tylko do poprawy jakości życia chorych z mukowiscydozą, lecz także wpłynąć na poprawę stanu klinicznego i wydłużenie ich życia [55].

4. Niezaspokojone potrzeby chorych

Mukowiscydoza jest śmiertelną, wielonarządową przewlekłą chorobą o postępującym przebiegu, nieuleczalną, skracającą życie chorych. Obecnie mediana wieku chorych na mukowiscydozę w chwili zgonu mieści się w zakresie od 18,7 do 33,0 r.ż. [21].

Jak podkreślono w rekomendacji Prezesa AOTMiT choroby rzadkie (do których należy mukowiscydoza), jako poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa, uznane zostały za obszar priorytetowych działań w zakresie zdrowia publicznego Unii Europejskiej i uzyskały podstawowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych. Dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych jest zagadnieniem trudnym z uwagi na częsty brak leków porównawczych oraz niewielką liczbę dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach. Wzrasta przekonanie, że ocena ekonomiczna takich technologii medycznych powinna być tylko jednym z elementów procesu decyzyjnego w zakresie finansowania, w którym należy uwzględnić wybory i preferencje społeczeństwa [3].

W rozdziale 6 wskazano, iż chorzy w Polsce nie mają obecnie dostępu do terapii oddziałującej na przyczynę mukowiscydozy. Dostępne są jedyne opcje terapeutyczne mające na celu łagodzenie objawów choroby. W związku z tym u chorych z mukowiscydozą istnieje wysoce niezaspokojone medyczne zapotrzebowanie na nowe, skuteczne terapie.

Substancja czynna produktu leczniczego Orkambi®, lumakaftor koryguje białko CFTR, usprawniając przetwarzanie i transport komórkowy białka, dzięki czemu zwiększa się ilość funkcjonalnego białka CFTR na powierzchni komórki. Druga substancja czynna produktu leczniczego Orkambi®, iwakaftor wzmacnia działanie białka CFTR, nasila transport jonów chlorkowych poprzez zwiększenie prawdopodobieństwa otwarcia kanału (lub bramkowania), który tworzy białko CFTR na powierzchni komórki. Wynikiem skojarzonego działania lumakaftoru i iwakaftoru jest zwiększenie ilości oraz nasilenie działania białka F508del-CFTR na powierzchni komórki, czego skutkiem jest zwiększony transport jonów chlorkowych [16].

W badaniach klinicznych wykazano, że lek Orkambi® poprawia czynność płuc i ich wentylację u chorych z mukowiscydozą. Mukowiscydoza wywoływana przez mutację F508del jest szczególnie ciężka. EMA uznała, że obserwowane efekty działania leku były istotne klinicznie dla chorych, którzy nie mają innych możliwości leczenia. Działania niepożądane leku Orkambi® dotyczyły głównie układu pokarmowego i oddechowego oraz były uważane za mające

przebieg łagodny do umiarkowanego i możliwe do opanowania. Europejska Agencja Leków uznała, że korzyści płynące ze stosowania produktu leczniczego Orkambi® przewyższają ryzyko [26].

Należy zauważyć, iż obecnie zbierane są podpisy pod petycją dotyczącą refundacji leku Orkambi® w Polsce [51], co wskazuje na wysoce niezaspokojone medyczne zapotrzebowanie chorych na mukowiscydozę w Polsce na nowe, skuteczne terapie, które wpływają na przyczynę choroby a nie tylko łagodzą objawy mukowiscydozy.

Biorąc pod uwagę, iż mukowiscydoza należy do grupy chorób rzadkich, jej przebieg jest progresywny, a charakter nieuleczalny, jak również innowacyjność oraz udokumentowaną skuteczność kliniczną analizowanego leku, produkt leczniczy Orkambi® należy określić jako preparat mający priorytetowe znaczenie dla chorych na mukowiscydozę i tak samo powinien być traktowany przez decydentów w całym procesie podejmowanie decyzji refundacyjnej.

4.1. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu mukowiscydozy przedstawiono w poniższych rozdziałach, w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, a także przedstawiono polskie i zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem.

4.1.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia mukowiscydozy. Dodatkowo przeanalizowano sposób refundacji zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 6 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 2 dokumenty wydane przez polskie organizacje opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu CF.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ¹	Rok wydania	Cel
CFF	2018 [74]	Zastosowanie modulatorów białka CFTR u chorych na CF
	2013 [69]	Terapia chorób oskrzelowo-płucnych u chorych na mukowiscydozę
ECFS	2018 [68]	Leczenie chorych na mukowiscydozę
NICE	2018*, 2017** [72, 71]	Leczenie chorych na mukowiscydozę
RBHT NHS	2017 [75]	Leczenie dzieci chorych na mukowiscydozę

*dokument opracowany na podstawie wytycznych NICE 2017

**przy opisie wytycznych NICE 2017, wykorzystano także zalecenia NICE 2016 dot. terapii złożonej iwakaftor + lumakaftor [72]; ponadto odnaleziono informację dot. planowanego wydania w maju 2019 r. zaleceń dla terapii złożonej iwakaftor + tezakaftor [73]

Wytyczne polskie

Organizacja ²	Rok wydania	Cel
KOMPAS	2017 [76, 77]	Leczenie chorych na mukowiscydozę – rekomendacje postępowania dla lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej
PTM	2009 [78]	Leczenie chorych na mukowiscydozę

Wytyczne zagraniczne ECFS 2018, NICE 2018, NICE 2017 i RBHT NHS 2017, a także polskie, zgodnie podkreślają fakt, iż mukowiscydoza jako choroba wieloukładowa wymaga zaangażowania szerokiego grona specjalistów w odpowiednie leczenie chorych. Terapia powinna obejmować profilaktykę i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej, leczenie żywieniowe i terapię niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki, a także leczenie chorób towarzyszących i powikłań mukowiscydozy.

Terapia schorzeń związanych z układem oddechowym obejmuje fizjoterapię zapewniającą odpowiedni drenaż dróg oddechowych, stosowanie antybiotyków (szerokie spektrum leków, w zależności od rodzaju zakażenia), leków mukolitycznych (przede wszystkim dornaza alfa

¹ CFF, ang. *Cystic Fibrosis Foundation* – amerykańska fundacja ds. mukowiscydozy; NICE, ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii; RBHT, ang. *Royal Brompton and Harefield Hospital* – królewski szpital w Brompton i Harefield; NHS, ang. *National Health Service* – Brytyjska Narodowa Służba Zdrowia

² KOMPAS – reKOMendacje PostępowANIA w mukowiScydozie opracowane przez ekspertów: Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy, Polskiego Towarzystwa Pneumonologii Dziecięcej, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, konsultantów krajowych w dziedzinie chorób płuc i chorób płuc dzieci; PTM – Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy

i hipertoniczny roztwór chlorku sodu), leków rozszerzających oskrzela (najczęściej beta-2-mimetyki), leków przeciwzapalnych (m.in. NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne), we wskazanych przypadkach chorych z astmą oskrzelową – glikokortykosteroidy (GKS) wziewne (wGKS) i systemowe (sGKS)), a także leków przeciwgrzybiczych. Wybrane wytyczne zagraniczne zalecają także zastosowanie iwakaftoru w monoterapii i/lub w terapii skojarzonej z lumakaftorem:

- ⊕ wytyczne CFF z 2018 r. zalecają stosowanie IWA (różne poziomy zaleceń, przede wszystkim w zależności od ppFEV1 (ang. *percent predicted forced expiratory volume in 1 second* – przewidywana nasilona objętość wydechu w ciągu jednej sekundy wyrażona w procentach)) u chorych na CF od 2. r.ż. z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D lub R117H, niezależnie od wartości ppFEV1, a także u chorych od 6. r.ż. z mutacją R117H, z wyjątkiem dzieci <18. r.ż. z ppFEV1 >90%. Z kolei LUM+IWA rekomendowany jest u chorych w wieku od 6 lat homozygotycznych pod względem mutacji F508del, niezależnie od wartości ppFEV1;
- ⊕ CFF w 2013 r. wydało silne zalecenie dot. stosowania iwakaftoru u chorych ≥6. r.ż. z mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu CFTR;
- ⊕ ECFS rekomenduje iwakaftor w ramach standardowej opieki u chorych z mutacjami bramkowania. Lek ten wykazuje również skuteczność u chorych z mutacjami związanymi z resztkową czynnością białka CFTR. Iwakaftor + lumakaftor powinien być dostępny jako opcja leczenia u chorych z mutacjami 508del/508del;
- ⊕ NICE nie zaleca obecnie iwakaftoru + lumakaftoru w terapii chorych na mukowiscydozę w wieku 12 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR, przy czym należy mieć na uwadze, iż główną przyczyną takiego zalecenia jest wysoki koszt leku;
- ⊕ RBHT NHS rekomenduje zastosowanie iwakaftoru u dzieci od 2. r.ż. z mutacjami bramkowania genu CFTR (G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D). Mimo, że iwakaftor w połączeniu z lumakaftorem wykazuje skuteczność w terapii chorych z mutacją F508del genu CFTR, nie jest on finansowany, ze względu na brak efektywności kosztowej. Część chorych ma jednak dostęp do leku w ramach specjalnego programu dla indywidualnych chorych.

Polskie wytyczne KOMPAS z 2017 r., które w dużej mierze odnoszą się do zaleceń ECFS, nie odnoszą się do terapii lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem, jednakże wskazują, iż nowe metody terapii, tj. modulatory białka CFTR, do których można zaliczyć LUM + IWA, mogą stać się przełomowe i spowodować zmianę przebiegu choroby. Trzeba mieć jednak na uwadze, iż wytyczne te skierowane są do lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej, a więc zawierają

zalecenia zgodne z praktyką kliniczną, do której – w trakcie opracowania wytycznych – nie należała terapia LUM+IWA, zapewne ze względu na brak finansowania tej opcji terapeutycznej. Z kolei, wytyczne PTM z 2009 r. nie zawierają informacji odnośnie terapii chorych na CF z zastosowaniem lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem, jednak należy podkreślić, iż ich publikacja miała miejsce jeszcze przed wydaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego Orkambi®, tj. w 2015 roku.

Zalecenia terapeutyczne odnoszą się także do konieczności terapii żywieniowej chorych na CF, przede wszystkim opartej na bogatotłuszczowej diecie, z ewentualną suplementacją witamin, minerałów i składników odżywczych. Wskazane jest także jak najwcześniejsze wdrożenie suplementacji preparatów enzymów trzustkowych u chorych z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki.

Biorąc pod uwagę, iż mukowiscydoza to choroba wieloukładowa, chorym należy zapewnić także odpowiednią terapię powikłań i chorób współtowarzyszących w CF.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowy opis wytycznych klinicznych.

Tabela 7.

Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia mukowiscydozy oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [46] ³
Zalecenia ogólne		
KOMPAS 2017	<p>Mukowiscydoza jako choroba złożona, wieloukładowa wymaga zaangażowania szerokiego grona specjalistów w diagnostykę i leczenie powikłań oraz chorób towarzyszących.</p> <p>Postępowanie z chorym musi być wielospecjalistyczne, kompleksowe i powinno obejmować: profilaktykę i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej, leczenie żywieniowe i terapię zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki, leczenie zmian zlokalizowanych w zatokach przynosowych, leczenie chorób towarzyszących i powikłań CF.</p> <p>Obecne strategie postępowania z chorym na CF mają na celu wydłużenie czasu przeżycia i poprawę jakości życia. Obejmują one wczesne rozpoznanie, intensywne wsparcie żywieniowe, poprawę klirensu śluzowo-rzęskowego i ewakuacji wydzieliny, wczesne rozpoczęcie terapii przeciwzapalnej i przeciwbakteryjnej, leczenie zaostrzeń zmian oskrzelowo-płucnych, wczesne rozpoznawanie i leczenie powikłań, a także postępowanie zapobiegające zakażeniom krzyżowym.</p> <p>Skojarzone leczenie powinno być wprowadzone w momencie rozpoznania, modyfikowane na każdym etapie choroby i kontynuowane przez całe życie chorego.</p>	n/d (nie dotyczy)
PTM 2009	<p>Leczenie chorych na CF musi być kompleksowe i wielospecjalistyczne. Ze względu na wielonarządową ekspresję choroby obejmuje ono: profilaktykę i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej, leczenie żywieniowe i terapię niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki, leczenie chorób towarzyszących i powikłań mukowiscydozy.</p>	
ECFS 2018	<p>Optymalną opiekę na chorymi z mukowiscydozą może zapewnić multidyscyplinarny zespół obejmujący specjalistów (lekarzy, fizjoterapeutów, mikrobiologów, farmaceutów, dietetyków, psychologów i in.).</p>	
NICE 2018, NICE 2017	<p>Optymalną opiekę na chorymi z mukowiscydozą może zapewnić multidyscyplinarny zespół obejmujący co najmniej 1 ze specjalistów tj. lekarzy, pielęgniarek, fizjoterapeutów, dietetyków, farmaceutów, psychologów.</p> <p>Wyniki badań chorych na CF powinny być corocznie oceniane przez multidyscyplinarny zespół (NICE 2018).</p>	

³ biorąc pod uwagę szeroką grupę leków stosowanych w CF, w tabeli przedstawiono tylko wybrane substancje lecznicze uwzględnione w *Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2019 r.* finansowane w analizowanym wskazaniu; szczegółowy opis komparatorów znajduje się w rozdziale **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [46] ³
RBHT NHS 2017	Terapia chorych na CF musi być kompleksowa i prowadzona przez multidyscyplinarny zespół.	
Profilaktyka i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej		
KOMPAS 2017	<p><u>Fizjoterapia</u> – skuteczne oczyszczanie dróg oddechowych jest niezmiernie istotną składową leczenia CF. W celu spowolnienia postępu choroby oskrzelowo-płucnej należy systematycznie, kilkakrotnie w ciągu dnia wykonywać fizjoterapię, by zapobiec zaleganiu wydzieliny, zapaleniu i zakażeniu dróg oddechowych. Stosuje się wiele metod drenażowych, które należy dobierać indywidualnie w zależności od wieku, możliwości współpracy z pacjentem, zaawansowania choroby, powikłań, chorób towarzyszących. Zalecenia dotyczące fizjoterapii od momentu jej włączenia poprzez kolejne modyfikacje powinny być opracowywane przez specjalistę doświadczonego w leczeniu CF i stanowiącego część złożonego zespołu leczniczego.</p> <p><u>Leki mukolityczne</u> – są lekami pierwszego rzutu w mukowiscydozie, w przebiegu której dochodzi do wytwarzania gęstej i lepkiej wydzieliny w drogach oddechowych. Preparaty N-acetylo-cysteiny lub ambroksolu stosowane są doustnie lub w nebulizacji. Jednak lekami o udowodnionej skuteczności w CF są jedynie: dornaza alfa (Pulmozyme®) i hipertoniczny roztwór chlorku sodu.</p> <p><u>Leki rozszerzające oskrzela</u> – u chorych z odwracalną lub częściowo odwracalną obturacją oskrzeli zaleca się krótko lub długo działające leki rozszerzające oskrzela (najczęściej beta-2-mimetyki). By zapobiec doraźnie skurczowi oskrzeli, najczęściej stosowane są leki krótko działające: przed planowanym wysiłkiem fizycznym, fizjoterapią, przed wziewnym podaniem antybiotyku, przed nebulizacją hipertonicznego roztworu chlorku sodu.</p> <p><u>Leki przeciwzapalne</u> – poprawiają czynność płuc oraz zmniejszają częstość zaostrzeń zmian oskrzelowo-płucnych. W ramach leczenia przeciwzapalnego stosuje się m.in. makrolidy (azytromycyna), NLPZ (ibuprofen), czy GKS. Jednakże sGKS i wGKS nie są obecnie stosowane rutynowo jako leki przeciwzapalne w CF, ale mogą być zalecane chorym z towarzyszącą astmą oskrzelową.</p> <p><u>Antybiotykoterapia</u> – intensywne antybiotykoterapia powinna być skierowana przeciw typowym dla CF patogenom i obejmować: profilaktykę zakażeń, próby eradykacji pierwszorazowych zakażeń, leczenie zaostrzeń zmian oskrzelowo-płucnych oraz zakażeń przewlekłych. U chorych na CF należy stosować wysokie dawki antybiotyków (podawanych doustnie, dożylnie, wziewnie) zapewniające osiągnięcie stężenia terapeutycznego w tkance płucnej. Leczenie zaostrzeń</p>	<p>Tobramycyna (np. Bramitob®, Tobramycin Via pharma®)</p> <p><u>Program lekowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ B.27. Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E 84)⁴; ⊕ Poziom odpłatności: bezpłatny. <p>Azytromycyna (np. Azibiot®, Azimycin®, AzitroLEK®)</p> <p><u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ Wskazanie: m.in. mukowiscydoza; ⊕ Poziom odpłatności: 50%. <p>Kolistyna (Colistin TZF®)</p> <p><u>Wykaz leków refundowanych:</u></p>

⁴ kryteria kwalifikacji do Programu lekowego obejmują: a) od 6. r.ż., b) udokumentowane przewlekłe zakażenie płuc wywołane przez *Pseudomonas aeruginosa*, c) oporność na kolistynę lub udokumentowana nietolerancja kolistyny (nietolerancję kolistyny można wykazać poprzez spadek FEV1 lub FVC (ang. *forced vital capacity* – natężona pojemność życiowa, tj. ilość powietrza wydmuchiwana, począwszy od najgłębszego wdechu, aż do maksymalnego wydechu) po rozpoczęciu leczenia kolistyną podawaną wziewnie lub dodatni wynik testu degranulacji bazofilów z kolistyną)

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [46] ³
	<p>powinno trwać odpowiednio długo (zwykle 2-3 tygodni, ale przynajmniej 1 tydzień po ustąpieniu objawów klinicznych) w zależności od stanu chorego i uzyskania poprawy klinicznej. W przypadku zaostrzenia zmian oskrzelowo-płucnych, chory powinien być skierowany do szpitala celem antybiotykoterapii dożylniej.</p> <p>Stosowane antybiotyki doustne i wziewne obejmują następujące leki (w nawiasie podano spektrum działania leków):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ amoksycyлина (<i>H. influenzae</i>); ⊗ amoksycyлина +kw.klawulanowy (<i>S. aureus</i>, <i>H. influenzae</i>); ⊗ azytromycyna (<i>S. aureus</i>, <i>H. influenzae</i>, <i>Mycoplasma</i>); ⊗ cyprofloksacyna (<i>P. aeruginosa</i>, <i>H.influenzae</i>, <i>Achromobacter xylosoxidans</i>); ⊗ doksycyklina (<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>, <i>B. cepacia</i>, <i>S.aureus</i>/MRSA (ang. <i>methicillin-resistant S. aureus</i> – <i>S. aureus</i> metycylinooporny) atypowe); ⊗ klarytromycyna (<i>S. aureus</i>, <i>H. influenzae</i>, atypowe, prątki niegruźlicze); ⊗ klindamycyna (<i>S. aureus</i>); ⊗ kloksacylina (<i>S. aureus</i>); ⊗ lewofloksacyna (<i>S. aureus</i>, <i>H. influenzae</i>, <i>P. aeruginosa</i>, atypowe); ⊗ linezolid (<i>S. aureus</i>/MRSA); ⊗ metronidazol; ⊗ moksyflokscacyna (<i>S. aureus</i>, <i>H. influenzae</i>, atypowe, prątki niegruźlicze); ⊗ ofloksacyna (<i>P. aeruginosa</i>, <i>S. aureus</i>); ⊗ ryfampicylina (<i>S. aureus</i>/MRSA); ⊗ sulfametoksazol +trimetoprim (<i>H. influenzae</i>, <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>, <i>B. cepacia</i>, <i>S. aureus</i>); ⊗ tobramycyna w nebulizacji/postać proszkowa/pozajelitowo (<i>P. aeruginosa</i>); ⊗ kolistymetat sodowy (kolistyna) pozajelitowo/postać proszkowa (<i>P. aeruginosa</i>); ⊗ aztreonam w postaci lizyny w nebulizacji (<i>P. aeruginosa</i>); ⊗ wankomycyna pozajelitowo (<i>S. aureus</i>); ⊗ gentamycyna pozajelitowo (<i>P. aeruginosa</i>); ⊗ meropenem pozajelitowo (<i>P. aeruginosa</i>, <i>B. cepacia</i>); ⊗ amikacyna pozajelitowo (<i>P. aeruginosa</i>, <i>B. cepacia</i>); ⊗ ceftazydym pozajelitowo (<i>P. aeruginosa</i>, <i>B. cepacia</i>). <p><u>Leki przeciwgrzybicze</u> – <i>Aspergillus</i> (kropidlak) jest najczęściej izolowanym grzybem u chorych na CF i może spowodować kilka chorób płuc: zakażenie dróg oddechowych (zapalenie oskrzeli o etiologii <i>Aspergillus</i>), alergiczną aspergilozę</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wskazanie: m.in. mukowiscydoza; ⊗ Poziom odpłatności: ryczałt. <p>Dornaza alfa (Pulmozyme®) <u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wskazanie: m.in. mukowiscydoza; ⊗ Poziom odpłatności: ryczałt. <p>Karbocysteina⁵ (Mukolina®) <u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wskazanie: m.in. mukowiscydoza; ⊗ Poziom odpłatności: 30%. <p>Fenoterol + bromek ipratropium (Berodual®, Berodual N®) <u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wskazanie: m.in. mukowiscydoza; ⊗ Poziom odpłatności: ryczałt (Berodual®) / 30% (Berodual N®). <p>Bromek ipratropium (Atrodil®, Atrovent®, Atrovent N®)</p>

⁵ lek mukolityczny nie wymieniany w wytycznych polskich, ani zagranicznych

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [46] ³
PTM 2009	<p>oskrzelowo-płucną, grzybnia (aspergilloma), inwazyjną aspergilozę płuc. Leki stosowane w zakażeniach grzybiczych obejmują: itrakonazol doustnie, vorikonazol doustnie, amfoterycynę wziewnie, najczęściej razem z GKS.</p> <p><u>Fizjoterapia</u> – stanowi podstawę leczenia i zapobiegania postępowi choroby oskrzelowo-płucnej. Musi być stosowana codziennie, również u chorych, którzy nie wykazują objawów ze strony układu oddechowego. Powinna być kontynuowana przez całe życie chorego i traktowana jako obowiązkowy zabieg higieniczny. Celem fizjoterapii układu oddechowego jest systematyczne usuwanie wydzieliny zalegającej w drogach oddechowych realizowane za pomocą różnych technik drenażowych.</p> <p><u>Antybiotykoterapia</u> – antybiotyki stosuje się w przypadku nowych zakażeń oraz w zaostrzeniu przewlekłej choroby oskrzelowo-płucnej Stwierdzenie zaostrzenia choroby oskrzelowo-płucnej jest wskazaniem do przeprowadzenia celowanej antybiotykoterapii, zazwyczaj 14-dniowego leczenia dożylnego, a w łagodniejszych przypadkach leczenia doustnego, opartego o lekowrażliwość flory bakteryjnej. Ze względu na zwiększoną eliminację leków z organizmu chorych na mukowiscydozę oraz na słabą penetrację do wydzieliny oskrzelowej, dawki antybiotyków powinny być większe niż zalecane u innych chorych.</p> <p>Leczenie empiryczne przy braku wyniku badań bakteriologicznych obejmuje: aminoglikozyd + ceftazydym.</p> <p>Najczęściej zalecany dobór antybiotyków zależy od patogenów stwierdzanych w wydzielinie oskrzelowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ <i>S. pneumoniae</i>, <i>H. influenzae</i>: amoksycylina, amoksycylina + kwas klawulanowy, ceftriakson, cefotaksym; ⊗ <i>S. aureus</i>: lekki przebieg zakażenia: kloksacylina, amoksycylina + kwas klawulanowy, kotrimoksazol, klindamycyna; ciężki przebieg zakażenia (dożylnie): kloksacylina, amoksycylina + kwas klawulanowy, klindamycyna; szczepy MRSA: linezolid, wankomycyna z rifampicyną, teikoplanina; ⊗ <i>P. aeruginosa</i> – nowe zakażenie (również u chorych bez klinicznych objawów zaostrzenia): cyprofloksacyna doustnie przez 3 tygodnie + kolistyna lub tobramycyna wziewnie przez 3 miesiące lub aminoglikozyd + ceftazydym lub piperacylina; w przypadku braku eradykacji należy kontynuować antybiotyk wziewnie; ⊗ <i>P. aeruginosa</i> – zakażenie przewlekłe: dożylnie leczenie zaostrzeń zgodnie z wynikiem lekowrażliwości oraz sekwencyjna lub ciągła antybiotykoterapia wziewna; ⊗ <i>B. cepacia</i> – wyhodowanie tej bakterii w płwocinie wymaga jednoznacznego potwierdzenia i przeprowadzenia antybiotykoterapii dożylną przez 2-3 tygodnie zgodnie z antybiogramem. Zakażeni wymagają bezwzględnej izolacji od innych chorych na CF. <p><u>Leki mukolityczne</u> – są stosowane w celu upłynnienia gęstej, lepkiej wydzieliny oskrzelowej. Część chorych odnosi korzyść z inhalacji N-acetylocysteiny lub ambroksolu. Jednak najlepsze efekty uzyskuje się stosując dornazę alfa i hipertoniczne roztwory chlorku sodu. Kryteria kwalifikacji chorych do leczenia dornazą alfa obejmują: potwierdzone rozpoznanie mukowiscydozy, obecność choroby oskrzelowo-płucnej, dobra współpraca chorego w czasie zabiegów inhalacyjnych i fizjoterapeutycznych, u dzieci <5. r.ż. oraz u chorych z FEV1 <40% wartości należnej wskazania do stosowania leku ustala się indywidualnie.</p>	<p><u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wskazanie: m.in. mukowiscydoza; ⊗ Poziom odpłatności: ryczałt.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [46] ³
	<p><u>Leki rozszerzające oskrzela</u> – krótko- i długodziałające leki rozszerzające oskrzela (najczęściej beta-mimetyki) stosuje się u chorych z odwracalną i częściowo odwracalną obturacją oskrzeli. Leki krótko działające z reguły podaje się przed planowanym wysiłkiem fizycznym, fizjoterapią oraz przed wziewnym podaniem antybiotyku lub hipertonicznych roztworów chlorku sodu. W czasie leczenia konieczna jest okresowa kontrola skuteczności działania tej grupy leków.</p> <p><u>wGKS</u> – są stosowane w przypadkach współistniejącej nadreaktywności oskrzeli lub astmy oskrzelowej.</p> <p><u>Leczenie przeciwzapalne</u> – wskazania do przewlekłego, wieloletniego leczenia przeciwzapalnego powinien ustalać wyłącznie ośrodek specjalistyczny, kontrolujący efekty terapii i jej skutki uboczne. W leczeniu stosowane są makrolidy (azytromycyna), NLPZ i sGKS.</p> <p><u>Leki przeciwgrzybicze</u> (stosowane np. w alergicznej aspergiliozie oskrzelowo-płucnej) – obejmują m.in. itraconazol w skojarzeniu z GKS.</p>	
CFF 2018	<p><u>Iwakافتor</u> jest zalecany do stosowania u następujących grup chorych na CF:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 2.-5. r.ż. z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D lub R117H [n/d]; ⊗ 6.-11. r.ż. z ppFEV1 <40% / 40-90% / >90% z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D lub R117H [rekomendacja warunkowa; bardzo niska jakość dowodów dla ppFEV1 <40% i >90%, niska jakość dowodów dla ppFEV1 40-90%]; ⊗ 12.-17. r.ż. z ppFEV1 <40% / 40-90% / >90% z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D lub R117H [rekomendacja warunkowa; niska jakość dowodów dla ppFEV1 <40%, umiarkowana jakość dowodów dla ppFEV1 40-90% i >90%]; ⊗ ≥18. r.ż. z ppFEV1 <40% / 40-90% / >90% z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D lub R117H [rekomendacja warunkowa; niska jakość dowodów dla ppFEV1 <40%, umiarkowana jakość dowodów dla ppFEV1 40-90% i >90%]; ⊗ 6.-11. r.ż. z ppFEV1 <40% / 40-90% z mutacją R117H [rekomendacja warunkowa; bardzo niska jakość dowodów]; ⊗ 12.-17. r.ż. z ppFEV1 <40% / 40-90% z mutacją R117H [rekomendacja warunkowa; bardzo niska jakość dowodów]; ⊗ ≥18. r.ż. z ppFEV1 <40% / 40-90% / >90% z mutacją R117H [rekomendacja warunkowa; bardzo niska jakość dowodów dla ppFEV1 <40%, umiarkowana jakość dowodów dla ppFEV1 40-90% i >90%]. <p>Komitet nie wydał rekomendacji dla chorych na CF z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D lub R117H poniżej 2. r.ż.</p> <p><u>IWA</u> nie jest zalecany do stosowania u chorych na CF:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 0.-5. r.ż. z mutacją R117H [rekomendacja warunkowa; bardzo niska jakość dowodów]; ⊗ 6.-11. r.ż. z ppFEV1 >90% z mutacją R117H [rekomendacja warunkowa; niska jakość dowodów]; ⊗ 12.-17. r.ż. z ppFEV1 >90% z mutacją R117H [rekomendacja warunkowa; bardzo niska jakość dowodów]. <p><u>Iwakافتor w skojarzeniu z lumakافتorem</u> jest zalecany do stosowania u chorych na CF:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 6.-11. r.ż. z ppFEV1 <40% / 40-90% / >90% homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR [rekomendacja warunkowa; bardzo niska jakość dowodów]; 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [46] ³
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ 12.-17. r.ż. z ppFEV1 <40% / 40-90% / >90% homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR [silna rekomendacja; umiarkowana jakość dowodów dla ppFEV1 <40% i 40-90% oraz rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów dla ppFEV1 >90%]; ⊗ ≥18. r.ż. z ppFEV1 <40% / 40-90% / >90% homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR [silna rekomendacja; umiarkowana jakość dowodów dla ppFEV1 <40% i 40-90% oraz rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów dla ppFEV1 >90%]. <p>Komitet nie wydał rekomendacji dla chorych na CF homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR w wieku 0-5 lat.</p>	
CFF 2013	<p><u>Iwakaftor</u> silnie zalecany jest u chorych w wieku ≥6 lat z mutacją G551D na co najmniej jednym allele genu CFTR [A].</p> <p><u>Antybiotykoterapia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ tobramycyna w inhalacji silnie zalecana jest u chorych z umiarkowaną (FEV1 40-69% wartości należnej) do ciężkiej (FEV1 <40% wartości należnej) postacią choroby w wieku ≥6 lat i przewlekłą obecnością zakażenia <i>P. aeruginosa</i> w drogach oddechowych [A]; u tych samych chorych, jednakże z łagodną postacią choroby (FEV1 70-89% wartości należnej) zalecenie to jest umiarkowane [B]; ⊗ azytromycyna jest zalecana u chorych w wieku ≥6 lat i przewlekłą obecnością zakażenia <i>P. aeruginosa</i> w drogach oddechowych [B]; ⊗ profilaktyczne, doustne stosowanie antybiotyków przeciwgronkowcowych nie jest zalecane u chorych na CF [D], natomiast u chorych w wieku ≥6 lat i z przewlekłym zakażeniem <i>S. aureus</i>, dowody są niewystraszające by wydać odpowiednie zalecenie [I]; ⊗ ze względu na brak wystarczających dowodów, nie można określić zaleceń dla przewlekłego stosowania wziewnych antybiotyków tj. karbenicylina, ceftazydym, kolistyna, gentamycyna [I]; ⊗ ze względu na brak wystarczających dowodów, nie można określić zaleceń dot. rutynowego, przewlekłego stosowania doustnych antybiotyków u chorych w wieku ≥6 lat i przewlekłą obecnością zakażenia <i>P. aeruginosa</i> w drogach oddechowych [I]; ⊗ aztreonam w postaci wziewnej u chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby silnie zalecany jest u chorych w wieku ≥6 lat i przewlekłą obecnością zakażenia <i>P. aeruginosa</i> w drogach oddechowych [A]. u tych samych chorych, jednakże z łagodną postacią choroby zalecenie to jest umiarkowane [B]; ⊗ azytromycyna stosowana przewlekłe jest zalecana u chorych w wieku ≥6 lat i brakiem przewlekłego zakażenia <i>P. aeruginosa</i> w drogach oddechowych [C]. <p><u>Leki mukolityczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ dornaza alfa stosowana przewlekłe jest silnie zalecana jest u chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby w wieku ≥6 lat [A]; u tych samych chorych, jednakże z łagodną postacią choroby lub brakiem objawów zalecenie to jest umiarkowane [B]; ⊗ przewlekłe stosowanie hipertonicznego roztworu chlorku sodu jest zalecane u chorych w wieku ≥6 lat [B]; 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [46] ³
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ nie ma wystarczających dowodów, by wydać zalecenia dot. stosowania wziewnie lub doustnie N-acetylo-cysteiny lub glutationu w postaci wziewnej u chorych ≥ 6 lat [I]. <p><u>Leki przeciwzapalne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ sGKS i wGKS nie są zalecane do rutynowego stosowania u chorych w wieku ≥ 6 lat bez astmy lub alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej [D]; ⊗ przewlekłe stosowanie ibuprofenu zalecane jest u chorych w wieku 6-17 lat z FEV1 $\geq 60\%$ wartości należnej [B], u chorych ≥ 18. r.ż. dowody są niewystarczające by wydać rekomendację [I]. <p><u>Leki rozszerzające oskrzela</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ nie ma wystarczających dowodów, by wydać zalecenia dot. stosowania wziewnych leków antycholinergicznym, przewlekłego stosowania wziewnych beta-2-mimetyków u chorych ≥ 6. r.ż. [I]; <p><u>Modyfikatory leukotrienu</u> – nie ma wystarczających dowodów, by wydać zalecenia dot. ich stosowania u chorych ≥ 6. r.ż. [I].</p>	
ECFS 2018	<p><u>Iwakaftor</u> – należy rozważyć zastosowanie iwakaftoru w ramach standardowej opieki u chorych z mutacjami bramkowania. Iwakaftor wykazał również skuteczność u chorych z mutacjami związanymi z resztkową czynnością białka CFTR. Iwakaftor + lumakaftor powinien być dostępny jako opcja leczenia u chorych z mutacjami 508del/508del. Iwakaftor lub iwakaftor + lumakaftor mogą powodować zaburzenia czynności wątroby. W przypadku obecności chorób wątroby dawkowanie tych leków może wymagać dostosowania.</p> <p><u>Antybiotykoterapia</u> – w nowych zakażeniach <i>P. aeruginosa</i> wytyczne zalecają stosowanie tobramycyny wziewnie w skojarzeniu z kolistyną w nebulizacji i cyprofloksacyną doustnie. W zakażeniach przewlekłych stosowana jest wziewna tobramycyna, aztreonam w postaci lizyny oraz kolistyna.</p> <p><u>Fizjoterapia</u> – wskazane jest jej stosowanie w ramach złożonego systemu opieki nad chorym.</p> <p><u>Leki mukolityczne</u> – zaleca się stosowanie dornazy alfa, ze względu na jej udowodnioną skuteczność w terapii chorych na CF.</p> <p><u>Terapia nawilżająca drogi oddechowe</u> – stosuje się inhalacje hipertonicznym roztworem chlorku sodu i mannitolem.</p> <p><u>Leczenie przeciwzapalne</u> – stosowane są NLPZ. GKS nie wykazały skuteczności u chorych na CF, za wyjątkiem osób ze współistniejącą astmą.</p> <p><u>Makrolidy (azytromycyna)</u> – stosowane są ze względu na ich działanie przeciwzapalne i zwalczające zakażenie.</p> <p><u>Leki przeciwgrzybicze</u> – zaleca się ich stosowanie z/bez GKS w alergicznej aspergilozie oskrzelowo-płucnej.</p>	
NICE 2018, NICE 2017	<p><u>Iwakaftor + lumakaftor</u> – lek nie jest obecnie zalecany w terapii chorych na mukowiscydozę w wieku 12 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR (główną przyczyną takiej decyzji jest wysoki koszt leku) (NICE 2016).</p> <p><u>Fizjoterapia</u> – chorych i/lub ich opiekunów należy poinstruować na temat odpowiednich technik drenażu płuc.</p> <p><u>Leki mukolityczne</u> – zaleca się stosowanie leków mukolitycznych u chorych na CF z towarzyszącą chorobą płuc. Lekiem pierwszego wyboru jest dornaza alfa. W przypadku nieprawidłowej odpowiedzi na leczenie dornazą alfa, należy rozważyć</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [46] ³
	<p>terapię skojarzoną z hipertonicznym roztworem chlorku sodu lub monoterapię hipertonicznym roztworem chlorku sodu. U dzieci i młodzieży, którzy nie mogą stosować dornazy alfa i hipertonicznego roztworu chlorku sodu z powodu przeciwwskazań, nietolerancji lub nieodpowiedniej odpowiedzi na leczenie, należy rozważyć zastosowanie mannitolu w proszku do inhalacji. U dorosłych chorych, mannitol można także zastosować w przypadku przeciwwskazań, nietolerancji lub nieodpowiedniej odpowiedzi na leczenie dornazą alfa, i u których obserwuje się gwałtowny spadek czynności płuc (spadek FEV1 >2% rocznie) i u których inne środki osmotyczne nie są uważane za odpowiednie.</p> <p>U chorych na CF z klinicznymi objawami choroby płuc należy zastosować dornazę alfa jako lek pierwszego wyboru (NICE 2018).</p> <p><u>Antybiotykoterapia</u> – w przypadku profilaktyki i zakażenia <i>S. aureus</i> zalecana jest flukloksacylina lub inny antybiotyk doustny w ramach leczenia profilaktycznego. W przewlekłych zakażeniach lub zakażeniach szczepami opornymi (MSSA (ang. <i>methicillin-sensitive S. aureus</i> – <i>S. aureus</i> wrażliwy na metycylinę), MRSA) należy rozważyć zastosowanie długoterminowej antybiotykoterapii (w tym dożylniej). W przypadku zakażenia <i>P. aeruginosa</i>, zalecana jest eradykacja doustnym/dożylnym antybiotykiem łącznie z antybiotykiem wziewnym. W przewlekłym zakażeniu zalecane jest stosowanie antybiotyku wziewnego. Należy rozważyć nebulizację kolistyną jako terapię I rzutu. W pozostałych przypadkach można zastosować nebulizację aztreonamem, czy tobramycyną. W leczeniu <i>B. cepacia complex</i> w ramach eradykacji i leczenia przewlekłego zaleca się antybiotykoterapię złożoną z dożylnych postaci leków. Odpowiednia antybiotykoterapia powinna także zostać wdrożona w przypadku zakażeń <i>H. influenzae</i>, czy <i>Mycobacteria</i>.</p> <p>U chorych na CF z przewlekłym zakażeniem <i>P. aeruginosa</i> należy zastosować antybiotyki wziewne (NICE 2018).</p> <p><u>Leki przeciwgrzybicze</u> – nie zaleca się rutynowego stosowania leków przeciwgrzybiczych w zakażeniu układu oddechowego <i>Aspergillus fumigatus complex</i> u stabilnych chorych na CF. Leczenie należy podjąć u chorych z pogarszającym się stanem zdrowia.</p> <p><u>Leki przeciwzapalne</u> – u chorych z mukowiscydozą i pogarszającą się funkcją płuc lub powtarzającymi się zaostrzeniami choroby w obrębie płuc, należy stosować długoterminowe leczenie azytromycyną w dawce immunomodulującej. W przypadku chorych, u których utrzymuje się pogorszenie czynności płuc lub nie ustępują zaostrzenia płucne podczas długotrwałego leczenia azytromycyną, należy przerwać stosowanie leku i rozważyć doustne podanie kortykosteroidów. Nie zaleca się stosowania wGKS w ramach leczenia immunomodulującego u chorych na mukowiscydozę.</p>	
<p>RBHT NHS 2017</p>	<p><u>Iwakaftor oraz iwakaftor + lumakaftor</u> – iwakaftor zalecany jest już u dzieci od 2. r.ż. z mutacjami bramkowania genu CFTR (G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D). Mimo, że iwakaftor w połączeniu z lumakaftorem wykazuje skuteczność w terapii chorych z mutacją F508del genu CFTR, nie jest on finansowany, ze względu na brak efektywności kosztowej. Część chorych ma jednak dostęp do leku w ramach specjalnego programu dla indywidualnych chorych.</p> <p><u>Fizjoterapia</u> – w celu skutecznego oczyszczania dróg oddechowych.</p> <p><u>Leki mukolityczne</u> – w leczeniu zaostrzeń zmian oskrzelowo-płucnych, przede wszystkim dornaza alfa oraz – w celu nawilżenia dróg oddechowych – hipertoniczny roztwór chlorku sodu, czy mannitol.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [46] ³
	<p><u>Antybiotykoterapia</u> (zalecane są leki doustne i dożylnie, w zależności od stanu chorego i rodzaju zakażenia) – w zakażeniach <i>S. aureus</i> zaleca się profilaktykę z zastosowaniem flukloksacyliny / amoksycyliny + kwasu klawulanowego lub innego leku, np. z grupy makrolidów. W zakażeniach również stosowana jest flukloksacylina lub antybiotykoterapia złożona (np. przy pierwszym rozpoznaniu zakażenia: meropenem + tobramycyna + teikoplanina; przy ponownej wznowie: ryfampicyna + kwas fusydowy). W leczeniu przewlekłego zakażenia stosowana jest flukloksacylina, amoksycyliny + kwas klawulanowy, kwas fusydowy, ryfampicynę (w terapiach złożonych), kotrimoksazol, lub wankomycynę w nebulizacji. W zakażeniu <i>P. aeruginosa</i> zaleca się eradykację z zastosowaniem cyprofloksacyny doustnie (lub dożylnie w terapii złożonej) + tobramycyny w nebulizacji. W przypadku niepowodzenia eradykacji stosowane są ceftazydym + tobramycyna (leki I rzutu), cyprofloksacyna + kolistyna + tobramycyna. W przewlekłych zakażeniach można także stosować antybiotykoterapię w nebulizacji, aztreonam w postaci lizyny, kolistynę (także w terapii złożonej z tobramycyną). Odpowiednia antybiotykoterapia powinna także zostać wdrożona w przypadku zakażeń <i>H. influenzae</i>, <i>B. cepacia</i>, czy innymi szczepami bakterii. W leczeniu zakażeń, przede wszystkim <i>Mycoplasma</i> i <i>Chlamydia</i> można również zastosować azytromycynę.</p> <p><u>Leki przeciwzapalne</u> – sGKS zalecane są w alergicznej aspergiliozie oskrzelowo-płucnej, ciężkich niepodatnych na leczenie skurczach oskrzeli / schorzeniach małych dróg oddechowych. Stosowanie długotrwałe nie jest zalecane. wGKS zaleca się w przypadku występowania objawowego, świszczącego oddechu, który wymaga regularnego stosowania leków rozszerzających oskrzela. Nie zaleca się długotrwałego stosowania wGKS jako leków przeciwzapalnych u dzieci bezobjawowych. Jako lek przeciwzapalny można również zastosować azytromycynę.</p> <p><u>Leki przeciwgrzybicze</u> – stosowane głównie w leczeniu zakażenia <i>Aspergillus fumigatus</i>, najczęściej itraconazol łącznie z sGKS.</p> <p><u>Leki rozszerzające oskrzela</u> – u chorych z odwracalną lub częściowo odwracalną obturacją oskrzeli zaleca się krótko lub długo działające leki rozszerzające oskrzela (najczęściej beta-2-mimetyki).</p>	
Leczenie żywieniowe i terapia zewnętrznydzielnicy niewydolności trzustki		
<p>KOMPAS 2017</p>	<p>Wskazane jest intensywne postępowanie żywieniowe począwszy od pierwszych lat życia i ich kontynuację przez całe życie chorego. Celem leczenia żywieniowego u chorych na CF jest utrzymanie prawidłowego stanu odżywienia, zapobieganie niedożywieniu oraz jego leczenie. Wysokokaloryczna bogatotłuszczowa dieta z suplementacją enzymów trzustkowych oraz podaż witamin rozpuszczalnych w tłuszczach zostały uznane za standard opieki żywieniowej w CF. Nowsze badania zalecają ponadto zwiększenie spożycia białka dla utrzymania prawidłowej masy ciała i poprawy długoterminowych wyników leczenia. Podobnie sugeruje się zwiększone spożycie EFA (np. kwasu linolowego) w celu poprawy stanu odżywienia i czasu przeżycia chorych. Obecne rekomendacje żywieniowe zalecają u dzieci chorych na CF dietę wysokokaloryczną dostarczającą 110-200% zapotrzebowania kalorycznego zdrowych rówieśników, w tym ok. 35-40% energii z tłuszczów, 20% z białek i 40-45% z węglowodanów z zachowaną równowagą pomiędzy spożyciem białek i tłuszczu. Większość chorych nie jest w stanie pokryć zapotrzebowania kalorycznego, stosując jedynie odpowiednią dietę. Konieczne jest dodatkowe podawanie im wysokokalorycznych odżywek, których skład dostosowany jest do wieku i preferencji chorego.</p>	<p>Dieta eliminacyjna z MCT (ang. <i>medium chain triglycerides</i> – średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe) (Milupa Cystilac®)</p> <p><u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <p>⊕ Wskazanie: mukowiscydoza;</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [46] ³
	<p>Główną przyczyną niedożywienia chorych na CF jest zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki. U takich chorych jak najwcześniej należy rozpocząć suplementację preparatów enzymów trzustkowych i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach; ich podaż należy monitorować.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Poziom odpłatności: ryczałt.
PTM 2009	<p>Celem leczenia żywieniowego jest utrzymanie optymalnego (prawidłowego) stanu odżywienia oraz zapobieganie niedożywieniu, a także jego leczenie. Podaż energii powinna być ustalana indywidualnie. U większości chorych dieta powinna być wysokoenergetyczna, wysoko tłuszczowa i wysokobiałkowa. U niewielkiego odsetka chorych wystarczająca okazać się może standardowa podaż energii i składników pokarmowych, stosownie do płci i wieku.</p> <p>Wskazaniem do rozpoczęcia suplementacji enzymatycznej są kliniczne objawy zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki (przewlekła biegunka, zwłaszcza o charakterze tłuszczowym; u dzieci słaby przyrost masy ciała lub jego brak, a u dorosłych spadek masy ciała) potwierdzone badaniami laboratoryjnymi.</p>	<p>Dieta wysokoenergetyczna (Fortimel Max®)</p> <p><u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ Wskazanie: mukowiscydoza; ⊕ Poziom odpłatności: ryczałt.
ECFS 2018	<p>Wykazano, że odpowiedni stan odżywienia jest silnie dodatnio skorelowany z funkcją płuc i przeżyciem u chorych na CF. Główne cele terapii żywieniowej obejmują osiągnięcie prawidłowego wzrostu u dzieci i utrzymanie odpowiedniego stanu odżywienia w wieku dorosłym.</p> <p>Dięty należy dobrać indywidualnie dla każdego chorego, zwracając uwagę na konieczność suplementacji dodatkowymi składnikami odżywczymi/mineralnymi/witaminami.</p> <p>Suplementację enzymatyczną stosuje się u chorych z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki.</p>	<p>Enzymy trzustkowe (Kreon 25 000®, Lipancrea 16 000®)</p> <p><u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ Wskazanie: m.in. mukowiscydoza; ⊕ Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu.
NICE 2017	<p>Należy zachęcać chorych do zwiększania spożycia kalorii poprzez zwiększanie wielkości porcji i spożywanie produktów wysokoenergetycznych, jeśli istnieją obawy dotyczące ich odżywiania (w tym utrata masy ciała i niewystarczające zwiększenie masy ciała). W przypadku, gdy postępowanie takie nie jest wystarczająco skuteczne, należy wdrożyć suplementację żywieniową.</p> <p>Chorym z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki należy zalecić doustną terapię zastępczą enzymami trzustki. Dawki należy dostosowywać w razie potrzeby, aby zminimalizować wszelkie objawy przedmiotowe lub podmiotowe dot. nieprawidłowego wchłaniania.</p>	
RBHT NHS 2017	<p>Celem odpowiedniej terapii żywieniowej jest utrzymanie prawidłowego wzrostu i rozwoju przez całe życie chorego. Zalecana jest dieta wysokokaloryczna, z ewentualną suplementacją witamin, czy innych koniecznych elementów diety.</p> <p>Doustna terapia zastępcza enzymami trzustki jest zalecana u chorych z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki.</p>	
Leczenie chorób towarzyszących i powikłań CF		
KOMPAS 2017	<p>Do chorób współistniejących/powikłań w CF, wymagających kompleksowego leczenia, zalicza się:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ krwiotłucie; ⊕ odmę opłucnową; ⊕ niewydolność płuc; 	<p>Kwas urseodeoksycholowy (Prouosan®)</p> <p><u>Wykaz leków refundowanych:</u></p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [46] ³
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ niedrożność smółkową; ⊗ chorobę refluksową przełyku; ⊗ DIOS; ⊗ cukrzycę w przebiegu CF; ⊗ choroby wątroby i dróg żółciowych. <p>W schyłkowym stadium choroby płuc lub wątroby chorzy na CF, u których wyczerpano już możliwości leczenia zachowawczego i operacyjnego, mogą być kierowani do <u>zabiegu przeszczepienia płuc lub wątroby</u>, po spełnieniu kryteriów kwalifikacyjnych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wskazanie: m.in. zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą; ⊗ Poziom odpłatności: 30%.
PTM 2009	<p>Do chorób współistniejących/powikłań w CF, wymagających kompleksowego leczenia, zalicza się:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ krwioplucie; ⊗ odmę opłucnową; ⊗ niewydolność oddechową; ⊗ niedrożność smółkową; ⊗ chorobę refluksową przełyku; ⊗ DIOS; ⊗ zespół jelitowego przerostu bakteryjnego; ⊗ cukrzycę w przebiegu CF; ⊗ choroby wątroby i dróg żółciowych; ⊗ zaburzenia gęstości masy kostnej; ⊗ zaburzenia płodności (azoospermia spowodowana wrodzonym obustronnym brakiem nasieniowodów u mężczyzn). <p>Ciężkie zmiany oskrzelowo-płucne są główną przyczyną zgonów chorych na CF. Przeszczep płuc może przedłużyć życie chorego i zdecydowanie poprawić jego jakość. Ostateczną decyzję o kwalifikacji do przeszczepu podejmuje ośrodek transplantacyjny w oparciu o dostarczone wyniki badań. Skierowanie chorego do oceny wskazań należy rozważyć w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ FEV1 <30% wartości należnej; ⊗ przewlekłej niewydolności oddechowej; ⊗ gwałtownej progresji zmian oskrzelowo-płucnych; ⊗ szacowanego prawdopodobieństwa przeżycia 2 lat poniżej 50%. 	
ECFS 2018	<p>Do chorób współistniejących/powikłań w CF, wymagających kompleksowego leczenia, zalicza się: powikłania w obrębie układu oddechowego, wątroby i dróg żółciowych, żołądka i jelit oraz cukrzycę w przebiegu CF.</p> <p>Przeszczep stanowi metodę stosowaną w terapii schyłkowej choroby płuc i wątroby u chorych z mukowiscydozą. Rekomendowane czynniki wskazujące na skierowanie chorego do przeszczepu obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ FEV1 ≤30% wartości należnej; 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [46] ³
	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ gwałtowne pogorszenie choroby, szczególnie u kobiet i młodych chorych; ⊕ stosowanie terapii tlenowej w hipoksemii; ⊕ hiperkapnię; ⊕ występowanie częstych zaostrzeń, które źle reagują na dożylnie antybiotyki. 	
NICE 2017	<p>Do chorób współistniejących/powikłań w CF, wymagających kompleksowego leczenia, zalicza się m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ niedowagę; ⊕ niedrożność smółkową; ⊕ niedobory witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (w tym witaminy A, D, E i K); ⊕ DIOS; ⊕ bóle mięśni i bóle stawów; ⊕ niepłodność męską spowodowaną przez obstrukcyjną azoospermię i zmniejszoną płodność kobiet; ⊕ powikłania górnych dróg oddechowych, w tym polipy nosa i zapalenie zatok; ⊕ przewlekłe choroby wątroby; ⊕ nietrzymanie moczu; ⊕ cukrzycę związaną z mukowiscydozą; ⊕ zmniejszoną gęstość mineralną kości (w tym osteoporozę). 	
RBHT NHS 2017	<p>Do chorób współistniejących/powikłań w CF, wymagających kompleksowego leczenia, zalicza się m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ chorobę refluksową przełyku; ⊕ DIOS; ⊕ choroby wątroby; ⊕ cukrzycę związaną z mukowiscydozą; ⊕ opóźnienie wzrostu; ⊕ opóźnienie rozwoju płciowego; ⊕ zmniejszoną gęstość mineralną kości (w tym osteoporozę); ⊕ polipowatość nosa. <p>Rekomendowane czynniki wskazujące na skierowanie chorego do przeszczepu płuc obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ znacznie zmniejszoną czynność płuc, zazwyczaj przy FEV1 <30% wartości należnej. Także szybko obniżający się FEV1, nawet jeśli nadal wynosi >30% wartości należnej; ⊕ znacznie pogorszona jakość życia; ⊕ zależność od tlenu (spoczynkowa saturacja <90%); ⊕ zaostrzenie choroby płuc wymagające hospitalizacji; ⊕ odmę opłucnową w zaawansowanej chorobie, zwłaszcza nawracającą; ⊕ ciężkie krwioplucie, które nie jest kontrolowane przez embolizację; ⊕ wolę dziecka i rodziny chorego. 	

Siła rekomendacji

Siła rekomendacja – znaczenie dla chorych: zalecenie do zastosowania u większości chorych, niewielka liczba chorych nie skorzysta z zalecenia, formalne pomoce decyzyjne prawdopodobnie nie będą potrzebne, aby pomóc chorym podejmować decyzje zgodne z ich preferencjami; znaczenie dla klinicystów: większość chorych powinno otrzymać interwencję, przestrzeganie tego zalecenia zgodnie z wytycznymi może być stosowane jako kryterium jakości lub wskaźnik wydajności; znaczenie dla organów regulacyjnych: zalecenie może być wdrożone jako przepis w większości sytuacji

Warunkowa rekomendacja – znaczenie dla chorych: zalecenie do zastosowania u większości chorych, jednak wielu chorych nie skorzysta z zalecenia; znaczenie dla klinicystów: należy uznać, iż różne opcje będą odpowiednie dla poszczególnych chorych, a klinicyści muszą pomóc każdemu choremu w podjęciu decyzji dotyczącej terapii zgodnej z jego preferencjami, pomoce decyzyjne mogą być przydatne w podejmowaniu decyzji zgodnych z ich preferencjami; znaczenie dla organów regulacyjnych: stworzenie przepisu na podstawie zaleceń wymaga debaty i współpracy interesariuszy

CFF 2013

Siła rekomendacji

A. Komitet zdecydowanie zaleca, aby lekarze rutynowo stosowali tę terapię. Istnieje duża pewność, że korzyść z leczenia jest znaczna;

B. Komitet zaleca, aby klinicyści rutynowo stosowali tę terapię. Istnieje duża pewność, że korzyść z leczenia jest umiarkowana lub istnieje umiarkowana pewność, że korzyść z leczenia jest umiarkowana do znacznej;

C. Komitet zaleca, aby klinicyści rozważyli stosowanie tej terapii u wybranych chorych, w zależności od indywidualnych okoliczności. Jednak dla większości chorych bez objawów podmiotowych i przedmiotowych prawdopodobnie będzie to tylko niewielka korzyść z zastosowania leczenia;

D. Komitet nie zaleca terapii. Istnieje umiarkowana lub wysoka pewność, że terapia nie przynosi żadnych korzyści lub że szkody przewyższają korzyści. Lekarze powinni zniechęcać do korzystania z tej terapii;

I. Komitet stwierdza, że obecne dowody są niewystarczające do oceny stosunku korzyści i szkód związanych z terapią. Brakuje dowodów, są one złej jakości lub sprzeczne, a stosunek korzyści do szkód nie może zostać określony.

Poziom dowodów

Wysoki – dostępne dowody obejmują spójne wyniki dobrze zaprojektowanych i przeprowadzonych badań w reprezentatywnej populacji chorych. W związku z tym jest mało prawdopodobne, aby wyniki przyszłych badań miały silny wpływ na obecny wniosek;

Umiarkowany – dostępne dowody są wystarczające do określenia wpływu działań prewencyjnych na wyniki zdrowotne, ale ocena jest ograniczona przez takie czynniki, jak: ilość, liczebność lub jakość poszczególnych badań; występuje niespójność w wynikach w poszczególnych badaniach; ograniczona jest możliwość adaptacji wyników z badań do rutynowej, podstawowej opieki zdrowotnej; brak spójności dowodów. W przypadku, gdy więcej informacji stanie się dostępnych, wielkość lub kierunek obserwowanego efektu może się zmienić, a zmiana ta może być wystarczająco duża, aby zmienić obecny wniosek;

Niski – dostępne dowody są niewystarczające do oceny skutków terapii dla zdrowia chorych. Dowody są niewystarczające z powodu ograniczonej liczby lub rozmiaru badań; istnieją istotne błędy dot. projektu lub metodyki badań; niespójność ustaleń w poszczególnych badaniach; brak spójności dowodów; wyniki nie podlegają generalizacji; brak informacji o ważnych wynikach zdrowotnych. Więcej informacji może pozwolić na oszacowanie skutków dla zdrowia

4.1.2. Rekomendacje finansowe

4.1.2.1. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji⁶ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu mukowiscydozy⁷. Łącznie odnaleziono 18 dokumentów.

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Lumakaftor+iwakaftor (Orkambi®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT*	2018 [91]
Przeszczepienie obu płuc	Obwieszczenie Prezesa AOTMiT	2017 [79]
Azytromycyna (np. AzitroLEK®)	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2017 [80]
Fenoterol + bromek ipratropium (Berodual®)	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2016 [81]
Bromek ipratropium (np. Atrovent®)	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2016a [82]
Kolistymetaz sodowy (Colobreathe®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2015 [92]
Iwakaftor (Kalydeco®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2015a [93]
Azytromycyna (np. AzitroLEK®)	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2015 [83]
Bromek ipratropium (np. Atrovent®)	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2014 [84]
Fenoterol + bromek ipratropium (Berodual®)	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2014a [85]
Azytromycyna (np. AzitroLEK®)	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2013 [86]
Fenoterol i/lub bromek ipratropium (np. Berodual®, Atrovent®)	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2013a [87]
Azytromycyna, karbocysteina (AzitroLEK®, Mukolina®)	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2013b [88]
Tobramycyna (Bramitob®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013 [94]

⁶w tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

⁷nie przedstawiono opisu rekomendacji wydanych dla opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu jednostek chorobowych spowodowanych mukowiscydozą

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Przeszczepienie obu płuc	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2012 [89]
Tobramycyna (Bramitob®)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej	2010 [96]
Tobramycyna (Bramitob®)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej	2008 [95]
Tobramycyna (Bramitob®)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej	2008a ⁸ [97]

*na stronie Agencji odnaleziono także zlecenie dotyczące leku Orkambi® we wskazaniu: mukowiscydoza, przy potwierdzonej badaniami genetycznymi, mutacji genu CFTR typu F508del/F508del. Nie opublikowano jednak dokumentów do tego zlecenia [90]

Odnaleziono jeden dokument dotyczący leku Orkambi® opublikowany przez AOTMiT. W 2018 r. Prezes AOTMiT uznał za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Orkambi® u chorych na CF z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. W uzasadnieniu wskazano, iż dostępne dowody naukowe oraz wytyczne, nie uzasadniają finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii we wskazaniu: mukowiscydoza – mutacja homozygotyczna F508del.

W roku 2017 wydano pozytywną opinię Rady Przejrzystości odnośnie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną azytromycynę, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL tj. w leczeniu mukowiscydozy.

Dwie pozytywne opinie Rada Przejrzystości wydała także w 2016 roku dla leków zawierających substancje czynne fenoterol + bromek ipratropium oraz leków zawierających bromek ipratropium w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. w leczeniu mukowiscydozy.

W 2015 roku Prezes AOTMiT wydał 2 rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych leków stosowanych w leczeniu chorych z mukowiscydozą – kolistymetatu sodowego i iwakaftoru. Obie rekomendacje były negatywne. W uzasadnieniu wskazano odpowiednio, iż przedstawione przez wnioskodawcę dane cechują znaczące ograniczenia,

⁸brak jest dostępu do dokumentu (link zamieszczony na stronie AOTMiT nie funkcjonuje prawidłowo)

co uniemożliwia ocenę rzeczywistej wartości terapeutycznej leku i konsekwencji dla systemu, jakie nieść będzie objęcie refundacją leku oraz że nie udowodniono, że przedmiotowa terapia wpływa na wydłużenie przeżycia chorych.

W 2015 roku wydano pozytywną opinię Rady Przejrzystości AOTMiT dla objęcia refundacją leków zawierających azytromycynę w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. mukowiscydoza. Rada Przejrzystości wydała w 2014 i 2013 roku pozytywne opinie również dla leków zawierających bromek ipratropium oraz fenoterol stosowany w skojarzeniu z bromkiem ipratropium i dla azytromycyny. W 2012 roku Rada wyraziła pozytywną opinię nt.: zmian finansowania przeszczepienia obu płuc u dorosłych i dzieci z mukowiscydozą – wariant 3.3 jako wariantu świadczenia wysokospecjalistycznego nr 3. „przeszczepienie płuc”, finansowanego ze środków budżetu państwa będących w dyspozycji ministra właściwego do spraw zdrowia. W 2017 roku taryfa dla przeszczepienie obu płuc u chorego z mukowiscydozą została ustalona na poziomie 6 026,86 PLN.

W 2010 i 2008 roku Rada Konsultacyjna wydała 2 negatywne rekomendacje dla tobramycyny w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą w wieku 6 lat i powyżej, w ramach wykazu leków refundowanych. W uzasadnieniu w 2010 roku wskazano, że dopuszczenie leku na listę refundowaną doprowadzi do jego niekontrolowanego stosowania i – w związku z tym - do wzrostu lekooporności. Potrzebne jest dokładne monitorowanie działań niepożądanych, które możliwe jest jedynie w ramach programu zdrowotnego, z uwagi na wysokie koszty takiego nadzoru. Rada Konsultacyjna uznała za zasadne utrzymanie finansowania wziewnej tobramycyny w ramach istniejącego programu zdrowotnego, jako leku drugiego rzutu. Negatywną opinię wydał również Prezes AOTMiT dla tobramycyny w roku 2013 roku w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą.

Szczegółowy opis rekomendacji dotyczących opcji terapeutycznych w leczeniu mukowiscydozy zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT dla opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu mukowiscydozy

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Lumakaftor+iwakaftor (Orkambi®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2018	Negatywna	Mukowiscydoza, chorzy z homozygotyczną mutacją F508del	<p>Rekomendacja: „Prezes Agencji nie rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Orkambi (Lumacaftor+Ivacaftor), tabletki á 200 + 125 mg we wskazaniu: mukowiscydoza – mutacja homozygotyczna F508del.”</p> <p>Uzasadnienie: „Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe oraz wytyczne, nie uzasadniają finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii we wskazaniu: mukowiscydoza – mutacja homozygotyczna F508del. Analizę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu oparto na dwóch badaniach randomizowanych porównujących zastosowanie terapii skojarzonej lumakaftoru i iwakaftoru z placebo (TRAFFIC i TRANSPORT) oraz badaniu oceniającym ich przedłużone stosowanie (PROGRESS). W metaanalizie badań randomizowanych (TRAFFIC i TRANSPORT) w grupie ocenianej terapii w porównaniu z placebo wykazano istotną statystycznie przewagę odnośnie średniej bezwzględnej i względnej zmiany procentu przewidywanej wartości FEV1, bezwzględnej zmiany BMI, odsetka pacjentów z względnym zwiększeniem przewidywanej wartości FEV1 oraz liczby zaostrzeń płucnych. Nie wykazano jednak istotnie statystycznych różnic między porównywanymi technologiami odnośnie bezwzględnej zmiany jakości życia, mierzonej kwestionariuszem CFQ-R w domenie objawów ze strony układu oddechowego. W uwzględnionych badaniach TRAFFIC i TRANSPORT ciężkie działania niepożądane raportowano u ok. 11% pacjentów leczonych LUM + IWA i u ok. 24% chorych w grupie PLC. Należy mieć jednak na uwadze, że wnioskowanie na podstawie wyników analizy klinicznej jest ograniczone z uwagi na fakt, że m.in. włączone badania dotyczą populacji węższej niż określona w przedmiotowym zleceniu, ocenę skuteczności leczenia badano głównie przy wykorzystaniu zastępczych punktów końcowych. Znakomita większość wytycznych</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>kluczowych rekomenduje stosowanie leczenia objawowego we wnioskowanym wskazaniu. Jedynie najnowsze rekomendacje ECFS 2018 oraz NICE 2017 wskazują, że u pacjentów z mukowiscydozą z homozygotyczną mutacją 508del może być stosowana terapia lumakافتorem + iwakافتorem. Oszacowania Agencji wskazują, że roczny koszt terapii jednego pacjenta może wynosić 727,15 tys. PLN, co przy uwzględnieniu szacunków dot. liczby chorych w Polsce, będzie się wiązało z rocznym kosztem dla płatnika publicznego w wysokości 319,95 mln PLN. Należy jednak wziąć pod uwagę fakt, że przyjęte założenia są niepewne m.in. ze względu na brak możliwości wskazania jednoznacznej ceny leku.”</p>
Przeszczepienie obu płuc	Obwieszczenie Prezesa AOTMiT 2017	n/d	M.in. mukowiscydoza	<p>Obwieszczenie: „Na podstawie art. 311b ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r, poz. 581 z późn. zm.), ustala się na dzień 29 maja 2017 r. taryfy świadczeń gwarantowanych z zakresu świadczeń wysokospecjalistycznych, stanowiące załącznik do obwieszczenia”.</p> <p>Wariant 3 – przeszczepienie obu płuc u pacjenta z mukowiscydozą – Taryfa wynosi 6026,86 PLN.</p>
Azytromycyna (np. AzitroLEK®)	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT 2017	Pozytywna	Mukowiscydoza	<p>Opinia: „Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną azithromycinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL.”</p> <p>Uzasadnienie: „(...) Za finansowaniem azithromycinum w podanym wskazaniu poza ChPL przemawiają analizy efektywności klinicznej, rekomendacje polskich i międzynarodowych towarzystw naukowych, opinie ekspertów klinicznych, a także wydane już stanowiska Rady Przejrzystości w tym zakresie. Azithromycinum nie ma alternatywnej technologii w tym wskazaniu. (...)”</p>
Fenoterol + bromek ipratropium (Berodual®)	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT 2016	Pozytywna	M.in. mukowiscydoza	<p>Opinia: „Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancje czynne fenoterolum + ipratropii bromidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.”</p> <p>Uzasadnienie: „Brak jest dostatecznej jakości dowodów naukowych dotyczących stosowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: fenoterol + bromek ipratropium oraz bromek ipratropium we wskazaniach: mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo-płucna, dyskineza rzęsek. Jednak zdaniem ekspertów leki te znajdują zastosowanie w praktyce klinicznej. Jest to technologia bezpieczna, działania niepożądane występują dość rzadko, a szczególnie wtedy, kiedy przedawkowano leki. W praktyce klinicznej przy starannej obserwacji chorych są to leki dobrze tolerowane. Nie odnaleziono żadnych nowych wytycznych odnoszących się do zastosowania fenoterolu i bromku ipratropium. Rekomendacje przedstawione w poprzednim raporcie AOTM-OT-434-22/2013 dla tych jednostek chorobowych są nadal obowiązujące.”</p>
Bromek ipratropium (np. Atrovent®)	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT 2016a	Pozytywna/Negatywna	M.in. mukowiscydoza	<p>Opinia: „Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną ipratropii bromidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. mukowiscydoza; dysplazja oskrzelowo-płucna.”</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną ipratropii bromidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. ostre stany zapalne oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych.”</p> <p>Uzasadnienie: „Bromek ipratropium jest związkiem amoniowym o właściwościach przeciwcholinergicznym. Rozszerzenie oskrzeli w następstwie inhalacji produktu leczniczego zawierającym bromek ipratropium jest wywołane miejscowym stężeniem leku, a nie jego działaniem ogólnoustrojowym. Wskazania zarejestrowane bromku ipratropium dotyczą astmy, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, eozynofilowego zapalenia oskrzeli. Poprzednie stanowiska Rady w przedmiotowych wskazaniach były wydawane w dniu 15.09.2014 r,</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>25.11.2013 r, 01.10.2012 r. W ramach aktualizacji poprzedniego opracowania nie odnaleziono żadnych nowych dowodów naukowych dla analizowanych wskazań, ale nowych 5 wytycznych klinicznych, t.j. opublikowanych po 2013 r., odnoszących się do postępowania w mukowiscydozie i ostrych stanach zapalnych oskrzeli.(...) Podsumowując, wprawdzie brak jest dostatecznej jakości dowodów naukowych dotyczących stosowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: bromek ipratropium we wskazaniach mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo-płucna, dyskineza rzęsek, to zdaniem ekspertów leki te znajdują zastosowanie w praktyce klinicznej. Tym samym Rada Przejrzystości podtrzymuje stanowisko dotyczące powyższej technologii wyrażone w opinii w dniu 15.09.2014 r, 25.11.2013 r, 01.10.2012 r, pod warunkiem ich stosowania w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych.”</p>
Kolistymetát sodowy (Colobreathe®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2015	Negatywna	Przewlekłe zakażenia płuc wywołane przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u chorych z mukowiscydozą	<p>Rekomendacja: „Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Colobreathe® (kolistymetát sodowy), proszek do inhalacji (...) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku 6 lat i powyżej.”</p> <p>Uzasadnienie: „Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uznaje, że przedstawione przez wnioskodawcę dane cechują znaczące ograniczenia, co uniemożliwia ocenę rzeczywistej wartości terapeutycznej leku i konsekwencji dla systemu, jakie nieś będzie objęcie refundacją leku Colobreathe® w omawianym wskazaniu”.</p>
Iwakaافتor (Kalydeco®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2015a	Negatywna	Mukowiscydoza	<p>Rekomendacja: „Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Kalydeco®; iwakaافتor; tabl. powł.; 150 mg; 56 tabl.; EAN 5909991200725; w ramach programu lekowego "Leczenie iwakaافتorem mukowiscydozy ICD-10 E84".</p> <p>Uzasadnienie: „Prezes Agencji, mając na uwadze stanowisko Rady Przejrzystości, a także wyniki oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz oceny ekonomicznej i potencjalnych kosztów</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>stosowania wnioskowanej technologii, nie rekomenduje finansowania jej ze środków publicznych w ramach proponowanego programu. Technologia będąca przedmiotem oceny jest pierwszą w leczeniu mukowiscydozy, która odwołuje się do jej przyczyny, przy czym tylko u pacjentów z występującą mutacją, tzw. bramkującą, na co najmniej jednym allelu genu CFTR. Niemniej należy zwrócić uwagę na fakt, iż nie udowodniono, że przedmiotowa terapia wpływa na wydłużenie przeżycia pacjentów. Nie ma także wystarczających dowodów pozwalających na stwierdzenie, że zmiana FEV1 u pacjentów z mukowiscydozą skutkuje wydłużeniem przeżycia pacjentów. Z uwagi na wątpliwości odnoszące się do realizacji badań wykorzystanych w analizach a dotyczące stosowania w trakcie tych badań leków rozszerzających oskrzela i mukolitycznych, jako wchodzących w skład leczenia objawowego stosowanego w leczeniu mukowiscydozy, trudno jest jednoznacznie określić, w jakim stopniu na uzyskanie wyników miała wpływ oceniana technologia, a w jakim - prowadzone równocześnie najlepsze leczenie objawowe (BSC). W związku z powyższym nie można jednoznacznie stwierdzić, że wpływ na zmianę FEV1% wynikał wyłącznie z zastosowania iwakafatoru. Na uzyskane wyniki ma wpływ różnica w wieku i charakterystyce populacji leczonej w ramach badań, populacji ujętej w modelu ekonomicznym i populacji polskiej, która charakteryzuje się niższym wiekiem i w większym stopniu udziałem populacji dziecięcej. Terapia iwakafatorem nie jest terapią opłacalną. Natomiast wątpliwości co do założonego efektu zdrowotnego, odzwierciedlenia charakterystyki polskiej populacji chorych zwiększają niepewność przedstawionych oszacowań. Terapia miałaby być ograniczona do chorych z wybranymi mutacjami (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R) o niekorzystnym rokowaniu, których częstość w Polsce jest niska (ok. 1-2% populacji pacjentów z mukowiscydozą) i które nie są jedynymi mutacjami skutkującymi niekorzystnym rokowaniem. Za takie uważa się również inne mutacje klasy I-III (G542X, W1282X, R553X, 3950delT; F508del, N1303K) występujące znacznie częściej w polskiej populacji pacjentów z mukowiscydozą.”</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Azytromycyna (np. AzitroLEK®)	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT 2015	Pozytywna	Mukowiscydoza	<p>Opinia: „Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków, wymienionych w poniższej tabeli, zawierających substancję czynną azithromycinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. mukowiscydoza.”</p> <p>Uzasadnienie: „Rada dwukrotnie opiniowała wniosek o refundację leków zawierających substancję czynną azithromycinum we wskazaniu mukowiscydozy w dniach 4 lutego 2013 (nr 18/2013) i 16 grudnia 2013 (nr 365/2013). Obydwie opinie były pozytywne. Wobec nie zmieniającej się sytuacji i braku dowodów na zwiększone występowanie zdarzeń niepożądanych w okresie ostatnich dwóch lat stosowania leku azithromycinum we wskazaniu mukowiscydozy Rada Przejrzystości podtrzymuje swoje stanowisko i pozytywnie opiniuje zgłoszony wniosek.</p> <p>Według dowodów naukowych i opinii konsultanta azytromycyna znalazła zastosowanie w leczeniu mukowiscydozy ze względu na działanie antybakteryjne oraz przeciwzapalne i jest powszechnie akceptowanym przez światowe towarzystwa naukowe sposobem leczenia tego schorzenia. Ze względu na unikalny zakres i mechanizmy działania w rekomendacjach leczenia mukowiscydozy nie są wymieniane leki alternatywne dla tego antybiotyku. Przegląd systematyczny <i>Southern 2012</i> przygotowany przez The Cochrane Collaboration wykazał, iż u chorych na mukowiscydozę stosowanie antybiotyków makrolidowych powoduje poprawę stanu klinicznego w porównaniu do placebo (PLC) lub innych antybiotyków oraz ma akceptowalny profil bezpieczeństwa. Jak wynika z badań, u chorych otrzymujących azytromycynę stwierdzono ok. 2-krotnie niższe ryzyko wystąpienia zaostrzenia objawów zakażenia dróg oddechowych po 6 miesiącach leczenia. Wykazano też istotny spadek zapotrzebowania na antybiotyki oraz zaobserwowano większy przyrost wagi. Leczenie azytromycyną związane było ze zmniejszoną częstością identyfikacji <i>Staphylococcus aureus</i> w kulturach bakterii zasiedlających drogi oddechowe, jednakże wykazano również znaczny wzrost oporności bakterii na makrolidy. W raporcie AOTM opisano badania, które dotyczyły długookresowej oceny stosowania azytromycyny,</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				ewentualnych interakcji z tobramycyną oraz związku pomiędzy stosowaniem azytromycyny, a częstością występowania zakażeń <i>Mycobacterium abscessus complex</i> (MABSC). Wskazują one na trwałość odpowiedzi na leczenie azytromycyną, zmniejszenie częstości zaostrzeń oraz poprawienie przyrostu masy ciała u dzieci i młodzieży chorych na mukowiscydozę niezakażonych <i>P. aeruginosa</i> (Saiman 2012). Stwierdzono ponadto brak związku pomiędzy przewlekłym stosowaniem azytromycyny a rozwojem chorób spowodowanych przez MABS (Catherinot 2013). Wykazano natomiast możliwe działanie antagonizujące azytromycyny względem tobramycyny w leczeniu chorych na mukowiscydozę z infekcją dróg oddechowych spowodowanych <i>P. aeruginosa</i> (Nick 2014).”
Bromek ipratropium (np. Atrovent®)	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT 2014	Pozytywna	M.in. mukowiscydoza	Opinia: „Rada Przejrzystości podtrzymuje opinię nt. finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż objęte w Charakterystyce Produktów Leczniczych zawierających substancję czynną: ipratropii bromidum wyrażoną w opinii nr 317/2013 z dnia 25 listopada 2013 r. we wskazaniach: mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo płucna, dyskineza rzęsek, ostre stany zapalne oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych”. Uzasadnienie: „Radzie nie są znane nowe dane nt. przedmiotowej technologii medycznej, względem uprzednio wydanej opinii, co uzasadnia jej podtrzymanie.”
Fenoterol + bromek ipratropium (Berodual®)	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT 2014a	Pozytywna	M.in. mukowiscydoza	Opinia: „Rada Przejrzystości podtrzymuje opinię nt. finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż objęte w Charakterystyce Produktów Leczniczych zawierających substancję czynną: fenoterolum + ipratropii bromidum wyrażoną w opinii nr 317/2013 z dnia 25 listopada 2013 r. we wskazaniach: mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo płucna, dyskineza rzęsek”. Uzasadnienie: „Radzie nie są znane nowe dane nt. przedmiotowej technologii medycznej, względem uprzednio wydanej opinii, co uzasadnia jej podtrzymanie.”

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Azytromycyna (np. AzitroLEK®)	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT 2013	Pozytywna	M.in. mukowiscydoza	<p>Opinia: „Rada Przejrzystości wyraża pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją we wnioskowanych wskazaniach pozarejestacyjnych leków stosowanych w gastroenterologii, angiologii, reumatologii oraz w leczeniu mukowiscydozy, wymienionych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-13099-133/BRB/13.”</p> <p>Uzasadnienie: „Są to leki, których zastosowanie w ww. wskazaniach jest uzasadnione dowodami naukowymi, zaleceniami międzynarodowych towarzystw naukowych lub praktyką kliniczną.”</p>
Fenoterol i/lub bromek ipratropium (np. Berodual®, Atrovent®)	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT 2013a	Pozytywna	M.in. mukowiscydoza	<p>Opinia: „Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż objęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego produkty lecznicze zawierające substancje czynne: fenoterol + bromek ipratropium oraz bromek ipratropium we wskazaniach: mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo płucna, dyskineza rzęsek, oraz bromek ipratropium w wskazaniu: ostre stany zapalne oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych.</p> <p>Jednocześnie, Rada Przejrzystości uważa za niezasadne dalsze finansowanie ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż objęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego produktu leczniczego zawierającego substancje czynne: fenoterol + bromek ipratropium w wskazaniu: ostre stany zapalne oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych.”</p> <p>Uzasadnienie: „Jakkolwiek, brak jest dostatecznej jakości dowodów naukowych dotyczących stosowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: fenoterol + bromek ipratropium oraz bromek ipratropium we wskazaniach: mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo płucna, dyskineza rzęsek, to zdaniem ekspertów leki te znajdują zastosowanie w praktyce klinicznej. Zdaniem Rady, we wskazaniu: ostre stany zapalne oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych, korzystniej jest stosować leki jednoskładnikowe.”</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
<p>Azytromycyna, karbocysteina (AzitroLEK®, Mukolina®)</p>	<p>Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT 2013b</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>M.in. mukowiscydoza</p>	<p>Opinia: „Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających azytromycynę we wskazaniu: mukowiscydoza. Rada Przejrzystości uważa za niezasadne dalsze finansowanie karbocysteiny we wskazaniach: mukowiscydoza oraz zapalenie oskrzeli u dzieci do 18. roku życia.”</p> <p>Uzasadnienie: „Stosowanie azytromycyny w mukowiscydozie uzasadniają dowody naukowe i rekomendacje międzynarodowych i polskich towarzystw naukowych oraz praktyka kliniczna. Nie odnaleziono wytycznych odnoszących się bezpośrednio do stosowania karbocysteiny w leczeniu mukowiscydozy lub stanów zapalnych oskrzeli u chorych poniżej 18. roku życia. Brak jest wystarczających dowodów poświadczających skuteczność stosowania pochodnych L-cysteiny w mukowiscydozie u dzieci. Zgodnie z polskimi rekomendacjami podaje się mukolityki w celu upłynnienia wydzieliny oskrzelowej u chorych na mukowiscydozę. W Polsce dostępne są produkty lecznicze z acetylocysteiną lub ambroksolem zarejestrowane do stosowania w mukowiscydozie u dzieci powyżej 1. r.ż. (ambroksol) i od 2. r.ż. (acetylocysteina). Brak wystarczających dowodów na skuteczność stosowania leków mukolitycznych w zapaleniu oskrzeli – szczególnie w ostrych stanach. Jest niewiele danych na temat stosowania karbocysteiny u dzieci poniżej 2. r.ż. Dostępne są opisy przypadków o pogorszeniu zaburzeń oddechowych i zwiększonym śluzotoku oskrzelowym u dzieci poniżej 2. roku życia po zastosowaniu doustnych mukolityków (karbocysteiny lub acetylocysteiny). Leki mukolityczne bywają stosowane w przewlekłym zapaleniu oskrzeli ale lepsze działanie osiąga się podając je drogą wziewną.”</p>
<p>Tobramycyna (Bramitob®)</p>	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2013</p>	<p>Negatywna</p>	<p>Przewlekłe zakażenia płuc wywołane przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u chorych z mukowiscydozą</p>	<p>Rekomendacja: „Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Bramitob® (tobramycyna) płyn do inhalacji z nebulizatora, 300 mg, 56 poj. 4 ml, kod EAN:5909990045976, we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u chorych z mukowiscydozą w ramach programu lekowego „Leczenie</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E84)".</p> <p>Uzasadnienie: „Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że zaproponowane zmiany do aktualnie obowiązującego programu lekowego są niezasadne. Wnioskowany program lekowy, w odróżnieniu do dotychczas prowadzonego, nadmiernie poszerza wskazania do stosowania dostępnych na polskim rynku preparatów tobramycyny (Bramitob, Tobi) przeznaczonych do inhalacji u chorych na mukowiscydozę, zakażonych <i>Pseudomonas aeruginosa</i>. Rekomendacje kliniczne nie są zgodne co do linii leczenia tobramycyną. Dodatkowo wnioskowana technologia jest nieefektywna kosztowo w ocenianym wskazaniu. Jednocześnie, mając na względzie rekomendacje kliniczne uznające tobramycynę za wartościową terapię w leczeniu przewlekłych zapaleń płuc wywołanych <i>P. aeruginosa</i> u chorych z mukowiscydozą oraz konieczność zapewnienia pacjentom dostępu do różnorodnych, nowoczesnych opcji terapeutycznych, Prezes Agencji dostrzega potrzebę finansowania wnioskowanej technologii w ramach aktualnie funkcjonującego programu lekowego”.</p>
Przeszczepienie obu płuc	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT 2012	Pozytywna	M.in. mukowiscydoza	<p>Opinia: „Rada wyraża pozytywną opinię nt.: zmian finansowania przeszczepienia obu płuc u dorosłych i dzieci z mukowiscydozą – wariant 3.3 jako wariantu świadczenia wyskospecjalistycznego nr 3 „przeszczepienie płuc”, finansowanego ze środków budżetu państwa będących w dyspozycji ministra właściwego do spraw zdrowia (...)”</p> <p>Uzasadnienie: „Ww. opinia podyktowana jest względami medycznymi i społecznymi”.</p>
Tobramycyna (Bramitob®)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej 2010	Negatywna	Przewlekłe zakażenia płuc wywołane przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u chorych z mukowiscydozą	<p>Rekomendacja: „Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych tobramycyny (Bramitob®) (płyn do inhalacji 300 mg/4 ml) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat i powyżej, w ramach wykazu leków refundowanych.”</p> <p>Uzasadnienie: „Dopuszczenie leku na listę refundowaną doprowadzi do jego niekontrolowanego stosowania i – w związku z tym - do wzrostu lekooporności. Potrzebne jest dokładne monitorowanie</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				działań niepożądanych, które możliwe jest jedynie w ramach programu zdrowotnego, z uwagi na wysokie koszty takiego nadzoru. Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utrzymanie finansowania wziewnej tobramycyny w ramach istniejącego programu zdrowotnego, jako leku drugiego rzutu."
Tobramycyna (Bramitob®)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej 2008	Negatywna	Przewlekłe zakażenia płuc wywołane przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u chorych z mukowiscydozą	<p>Rekomendacja: „Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie tobramycyny (Bramitob®) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat i powyżej, w ramach wykazu leków refundowanych.”</p> <p>Uzasadnienie: „Przedstawiony ponownie Radzie Konsultacyjnej wniosek nie zawiera nowych informacji dotyczących stosowania wziewnej tobramycyny we wskazaniu objętym wnioskiem. Preparat ten jest przydatny w leczeniu pacjentów nietolerujących innych antybiotyków oraz w przypadku występowania oporności na inne antybiotyki. Ze względu na zagrożenie rozwojem oporności bakterii na tobramycynę należy stosować ją wyłącznie w ściśle określonych wskazaniach, czego nie zapewnia udostępnienie w ramach wykazu leków refundowanych, natomiast może zapewnić stosowanie w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego prowadzonego przez NFZ, co Rada rekomendowała w uchwale z dnia 9 czerwca 2008.”</p>

4.1.2.2. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych⁹ dotyczących stosowania produktu leczniczego Orkambi[®] w leczeniu chorych na mukowiscydozę, wydanych przez zagraniczne organizacje, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- ⊕ AWMSG (ang. *All Wales Medicines Strategy Group* – walijska agencja oceny technologii medycznych) – <http://www.awmsg.org/>;
- ⊕ CADTH (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- ⊕ HAS (fr. *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- ⊕ IQWiG (niem. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* – Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia) – <https://www.iqwig.de/>;
- ⊕ NICE – <https://www.nice.org.uk/>;
- ⊕ PBAC (ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – australijska agencja oceny technologii medycznych) – <http://www.health.gov.au/>;
- ⊕ SMC (ang. *Scottish Medicines Consortium* – Szkockie Konsorcjum ds Leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.

Łącznie odnaleziono 13 dokumentów dla lumakaftoru podawanego w skojarzeniu z iwakaftorem w leczeniu chorych z mukowiscydożą.

Lek	Organizacja	Rok wydania
Orkambi [®] (lumakaftor + iwakaftor)	CADTH	2018 [99]
		2016 [100]
	IQWiG	2018 [103]
		2016 [104]
	HAS	2018 [102]
		2016 [101]
	NICE	2016 [105]
	2018 [106]	
	PBAC	2018a [107]

⁹ nie poszukiwano rekomendacji dla komparatorów

		2017 [108]
		2016 [109]
		2016a [110]
	SMC	2016 [111]

Na stronie AWMSG odnaleziono informację z 2016 r., że odstąpiono od oceny zasadności finansowania leku Orkambi® we wskazaniu leczenie mukowiscydozy u chorych w wieku 12 lat i powyżej z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR ze względu na wydaną przez NICE negatywną rekomendację [98]. Wydanie przez SMC rekomendacji dla leku Orkambi® we wskazaniu leczenie mukowiscydozy u chorych w wieku 2 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR jest planowane na trzeci kwartał 2019 roku.

Odnaleziono 4 rekomendacje (IQWIG 2018, CADTH 2018, HAS 2018 i PBAC 2018a) dotyczące stosowania leku Orkambi® we wskazaniu leczenie mukowiscydozy u chorych w wieku 6 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. IQWIG wydał pozytywną rekomendację, wskazując na udowodnioną korzyść ze stosowania leku we wnioskowanej populacji. CADTH z powodu braku wykazania istotności statystycznej wyników wskazujących na korzyść wnioskowanej terapii względem placebo dla części punktów końcowych oraz niepewność odnośnie istotności klinicznej wyników, czy ich odniesienia w stosunku do populacji chorych z Kanady, wydał negatywną rekomendację dla leku Orkambi®. HAS wydał rekomendację pozytywną wskazując na wykazanie skuteczności produktu leczniczego Orkambi® w oparciu o poprawę wskaźnika klirensu płucnego w porównaniu z placebo i niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu mukowiscydozy u chorych w wieku od 6 do 11 lat z mutacją F508del genu CFTR (najczęstsza mutacja obserwowana u chorych na mukowiscydozę, powodująca stosunkowo ciężką postać choroby). Z kolei PBAC odroczył wydanie rekomendacji dla LUM+IWA stosowanego we wnioskowanej populacji, aby umożliwić TGA (ang. *Therapeutic Goods Administration* – Australijska Administracja Produktów Terapeutycznych) zakończenie negocjacji z producentem leku odnośnie dostarczenia długoterminowych wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa LUM+IWA stosowanego w ramach systemu opieki zdrowotnej w Australii.

Dla lumakaftoru podawanego w skojarzeniu z iwakaftorem w leczeniu chorych na mukowiscydozę z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR w wieku 12 lat i powyżej wydano 6 negatywnych i 3 pozytywne rekomendacje (IQWIG 2016, PBAC 2018 i HAS 2016). Powodem wydania negatywnych rekomendacji była nieakceptowalna efektywność kosztowa

leku przy zaproponowanej cenie i/lub niepewność odnośnie długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej terapii.

Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis rekomendacji.

Tabela 9.

Charakterystyka rekomendacji finansowych dla lumakaftoru podawanego w skojarzeniu z iwakaftorem w leczeniu chorych z mukowiscydozą, wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Orkambi® (lumakaftor + iwakaftor)	CADTH 2018	Negatywna	Chorzy na mukowiscydozę w wieku 6 lat i powyżej z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR	<p>CADTH nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Orkambi® (lumakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy chorych w wieku 6 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>CADTH przytoczył argumenty wymienione poniżej dla leku Orkambi® dotyczące wyników z badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i>, a ponadto wskazał na następujące kwestie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w badaniu <i>PROGRESS</i> przeprowadzono porównanie względem kohorty kontrolnej wyodrębnionej z amerykańskiego rejestru chorych na CF, które wykazało, iż spadek nacylenia funkcji płuc uległ redukcji u chorych leczonych LUM (400 mg) + IWA w porównaniu do chorych z dopasowanej kohorty z rejestru amerykańskiego (-1,33% vs -2,29% na rok w czasie 2 lat). Z powodu ograniczeń dot. tej analizy, obaw dotyczących porównywalności chorych z obu kohort oraz kwestii związanych z uogólnieniem wyników dla chorych z amerykańskiego rejestru w stosunku do chorych z Kanady, niewiadomym jest czy LUM+IWA miałyby taki sam wpływ na wskaźnik spadku funkcji płuc u chorych z Kanady; ⊗ u chorych w wieku od 6.-11. r.ż. terapia LUM (200 mg co 12 godzin) + IWA (250 mg co 12 godzin) nie było związane ze statystycznie istotną poprawą w wynikach dot. BMI, masy ciała i wzrostu (w tym wyrażonych jako <i>z-score</i>); ⊗ u chorych w wieku od 6.-11. r.ż. terapia LUM+IWA nie przyczyniła się do wystąpienia statystycznie istotnej różnicy w odniesieniu do oceny parametru LCI_{2,5} (ang. <i>lung clearance index</i> – indeks klirensu płuc; liczba wydychanych objętości oddechowych wymagana do wyeliminowania azotu z płuc do 2,5% stężenia początkowego) w porównaniu z placebo w czasie 24 tyg. leczenia (bezwzględna redukcja: -1,09). Kliniczna istotność tego wyniku jest nieznana, a minimalna istotna klinicznie różnica nie została określona dla tego punktu końcowego. Jego znaczenie jako surogatowego punktu końcowego nie jest znane i nie jest on standardowo stosowany w praktyce klinicznej w Kanadzie. Terapia LUM+IWA nie była także związana

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>ze statystycznie istotną poprawą w odniesieniu do wskaźnika zaostrzeń objawów płucnych u chorych w wieku od 6. do 11. r.ż.;</p> <p>⊗ dla porównania LUM+IWA vs placebo nie wykazano statystycznie istotnej poprawy w odniesieniu do oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza CFQ-R (ang. <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> – poprawiony Kwestionariusz Jakości Życia w Mukowiscydozie) dla domeny oceniającej objawy związane z układem oddechowym w czasie 24 tygodni badania.</p>
	CADTH 2016	Negatywna	Chorzy na mukowiscydozę w wieku 12 lat i powyżej z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR	<p>CADTH nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Orkambi® (lumakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy chorych w wieku 12 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Chociaż w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych (<i>TRAFFIC</i> [N = 559] i <i>TRANSPORT</i> [N = 563]) wykazano, iż terapią LUM/IWA była związana z istotną statystycznie poprawą procentowej przewidywanej natężonej pierwszosekundowej objętości wydechowej w porównaniu z PLC, to wielkość odnotowanej poprawy była niepewna pod kątem istotności klinicznej. W dodatku analiza częstości występowania odpowiedzi na leczenie, wykazała że większość chorych nie uzyskała poprawy o co najmniej 5% w zakresie procentowej przewidywanej natężonej pierwszosekundowej objętości wydechowej. Wyniki z badań RCT nie wykazały konsekwentnie, że terapia LUM/IWA jest związana z istotną statystycznie poprawą w odniesieniu do BMI czy masy ciała. Chociaż w badaniu <i>TRANSPORT</i> wykazano istotną statystycznie poprawę w zakresie BMI, to wielkość odnotowanej poprawy była niepewna pod kątem istotności klinicznej. Ponad to nie odnotowano istotnej statystycznie poprawy w zakresie jakości życia chorych w obu badaniach RCT w grupie stosującej LUM/IWA w porównaniu do grupy PLC.</p> <p>Terapia LUM / IWA była związany z niższą częstością występowania zaostrzeń płucnych w porównaniu z placebo po 24 tygodniach leczenia; jednak wyników nie można było uznać za istotne statystycznie z uwagi na hierarchiczne testowanie istotności w badaniach i brak istotnych statystycznie różnic między grupami na wcześniejszym etapie testowania. Dane dotyczące zaostrzeń były ograniczone przez relatywnie krótki czas trwania badań i brak niezależnej oceny zaostrzeń.</p>
	IQWIG 2018	Pozytywna	Chorzy na mukowiscydozę w wieku 6 lat i powyżej z	IQWIG rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Orkambi® (lumakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy chorych w wieku 6 lat i starszych z

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR	homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. Decyzja dot. refundacji z 2016 r. również nie ulega zmianie. Dodatkowa korzyść jest trudna do określenia.
	IQWIG 2016	Pozytywna	Chorzy na mukowiscydozę w wieku 12 lat i powyżej z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR	IQWIG rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Orkambi® (lumakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy chorych w wieku 12 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. Udowodniono dodatkową korzyść ze stosowania leku.
	HAS 2018	Pozytywna	Chorzy na mukowiscydozę w wieku 6 lat i powyżej z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR	HAS rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Orkambi® (lumakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy chorych w wieku 6 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. Uzasadnienie: Biorąc pod uwagę: <ul style="list-style-type: none"> • wykazanie skuteczności produktu leczniczego Orkambi® w oparciu o poprawę wskaźnika klirensu płucnego, ocenianego krótkoterminowo (24 tygodnie) w porównaniu z placebo, • brak udowodnionego wpływu leku na jakość życia, • profil bezpieczeństwa podobny do obserwowanego u młodzieży i dorosłych, brak identyfikacji nowych zagrożeń w grupie dzieci w wieku od 6 do 11 lat, • niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu mukowiscydozy u chorych w wieku od 6 do 11 lat z mutacją F508del genu CFTR (najczęstszą mutacją obserwowaną u chorych na mukowiscydozę, powodującą stosunkowo ciężką postać choroby), produkt leczniczy Orkambi® zapewnia rzeczywistą korzyść w leczeniu mukowiscydozy u chorych w wieku 6 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.
	HAS 2016	Pozytywna	Chorzy na mukowiscydozę w wieku 12 lat i powyżej z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR	HAS rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Orkambi® (lumakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy chorych w wieku 12 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. Uzasadnienie: Biorąc pod uwagę umiarkowaną skuteczność leku w zakresie zmiany FEV1 w porównaniu z PLC, jego profil bezpieczeństwa i brak alternatywny terapeutycznej która bezpośrednio wpływa na patofizjologiczny mechanizm mukowiscydozy,

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				wnioskowany lek zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną w leczeniu wnioskowanej populacji.
	NICE 2016	Negatywna		NICE nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Orkambi® (lumakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy chorych w wieku 12 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. Uzasadnienie: W opinii komitetu zmiany długoterminowe były bardziej właściwe klinicznie niż zmiany ostre w zakresie procentowej przewidywanej natężonej pierwszosekundowej objętości wydechowej w ocenie długoterminowej u chorych z mukowiscydozą. Obserwowana podczas terapii poprawa procentowej przewidywanej natężonej pierwszosekundowej objętości wydechowej była umiarkowana i klinicznie nieistotna. Zmniejszenie zaostrzeń płucnych obserwowane u chorych stosujących wnioskowany lek było istotne klinicznie i ważne w leczeniu rozpatrywanej jednostki chorobowej. Oszacowany ICUR był znacznie wyższy niż zwykle uważany za efektywny kosztowo w ramach NHS.
	PBAC 2018	Pozytywna		PBAC rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Orkambi® (lumakaftor + iwakaftor) u chorych w wieku co najmniej 12 lat z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR, spełniających kryteria określone dla wysokospecjalistycznego programu lekowego, w ramach którego lek ma być dostępny. Uzasadnienie: U wybranych chorych LUM+IWA wykazuje istotną skuteczność względem najlepszego leczenia wspomagającego. Ponadto, efektywność kosztowa LUM+IWA jest akceptowalna przy proponowanej cenie i wprowadzeniu dodatkowych instrumentów oceny ryzyka.
	PBAC 2018a	Odroczona	Chorzy na mukowiscydozę w wieku 6-11 lat z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR	PBAC odroczył wydanie rekomendacji dla leku Orkambi® we wnioskowanej populacji, aby umożliwić TGA zakończenie negocjacji z producentem leku dot. dostarczenia długoterminowych wyników skuteczności i bezpieczeństwa LUM+IWA stosowanego w ramach systemu opieki zdrowotnej w Australii. PBAC bierze pod uwagę, iż w trwającym 24 tygodnie randomizowanym badaniu, w którym LUM+IWA porównywano z placebo wykazano podobną poprawę ppFEV1 w kohorcie dzieci w wieku 6-11 lat, jak w populacji chorych w wieku >12 lat, pomimo że grupa ta wykazywała niższy potencjał poprawy ppFEV1 niż starsi chorzy. Ponadto, PBAC zgodził się z uzasadnieniem rozpoczęcia leczenia, które spowalnia

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				postęp progresji choroby we wczesnym stadium. Jednak PBAC uznał, iż dowody na to, że LUM+IWA jest lekiem modyfikującym chorobę, który zapobiega długotrwałe spadkowi funkcji płuc u chorych na CF nie są jeszcze dostępne. PBAC uznał za stosowne, aby sponsor dostarczył kolejne wyniki z badań dot. terapii LUM+IWA u chorych w grupie wiekowej 6-11 lat w celu rozpatrzenia ich przez PBAC, w szczególności w kontekście długotrwałego leczenia małych dzieci, które może powodować zdarzenia niepożądane. PBAC zauważył, że pełny raport z planowanej tymczasowej analizy badania 110 powinien być obecnie dostępny, a dane dotyczące pełnego okresu badania powinny być dostępne w najbliższej przyszłości.
	PBAC 2017	Negatywna	Chorzy na mukowiscydozę w wieku 12 lat i powyżej z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR	PBAC nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Orkambi® (lumakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy chorych w wieku 12 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.
	PBAC 2016			Uzasadnienie: Powodem wydania negatywnej rekomendacji jest nieakceptowalna efektywność kosztowa leku przy zaproponowanej cenie i niepewność odnośnie długoterminowego wpływu wnioskowanej terapii na czynność płuc i przeżycie.
	PBAC 2016a	Negatywna		SMC nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Orkambi® (lumakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy chorych w wieku 12 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.
	SMC 2016	Negatywna		Uzasadnienie: Uzasadnienie kosztu leczenia przez wnioskodawcę w odniesieniu do korzyści zdrowotnych nie było wystarczające, ponadto wnioskodawca nie przedstawił wystraszająco wiarygodnej analizy klinicznej i ekonomicznej by uzyskać akceptację SMC.

4.1.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Terapia schorzeń związanych z układem oddechowym obejmuje fizjoterapię zapewniającą odpowiedni drenaż dróg oddechowych, stosowanie antybiotyków, leków mukolitycznych, leków rozszerzających oskrzela, leków przeciwzapalnych, a także leków przeciwgrzybiczych. U chorych stosowana jest także terapia żywieniowa oraz suplementacja preparatami enzymów trzustkowych w przypadku chorych z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki.

Należy podkreślić, iż leki refundowane i stosowane obecnie w Polsce jedynie łagodzą objawy choroby lub działają na choroby towarzyszące mukowiscydozie, ale nie leczą przyczyny mukowiscydozy tj. nie wpływają na mutacje genetyczne CFTR i nie poprawiają działania kanałów chlorkowych. To właśnie nieprawidłowa praca kanałów chlorkowych jest przyczyną gromadzenia się lepkiego i gęstego śluzu w układzie oddechowym i pokarmowym, obserwowanych dolegliwości CF, częstych stanów zapalnych, spadku wydolności układu oddechowego i w konsekwencji skrócenia życia chorych [54].

Na podstawie opublikowanego w październiku 2018 r. raportu wydanego przez AOTMiT dotyczącego stosowania leku Orkambi® u chorych na mukowiscydozę z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR możliwe było przedstawienie opinii ekspertów klinicznych na temat zastosowania wnioskowanej interwencji [2]. Poniższa tabela zawiera zestawienie tych opinii.

Tabela 10.
Opinie ekspertów klinicznych dotyczące leku Orkambi®

Ekspert kliniczny	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych leku Orkambi®	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych leku Orkambi®
<p>Dr n. med. Andrzej Pogorzelski – Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc dzieci</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ „poprawa stanu zdrowia, ⊗ poprawa długoterminowego rokowania, ⊗ wydłużenie czasu życia znaczącej grupy chorych na mukowiscydozę ⊗ finansowanie Orkambi ze środków publicznych w takich krajach jak: Austria, Dania, Francja, Niemcy, Luksemburg, Holandia, Włochy, Grecja, USA” 	
<p>Prof. dr hab. Halina Batura-Gabryel – Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc</p>	<p>„Preparat lumacaftor-ivacaftor powinno się rozważyć do finansowania w kontekście braku dostępności leków z grupy korektorów / modyfikatorów genowych u pacjentów z mukowiscydozą. Finansowanie to w tej grupie jest dostępne w USA oraz Australii. Wg dostępnych danych w Niemczech,</p>	<p>„W przypadku dużego kosztu wprowadzenia dostępności leku powinna być oszacowana efektywność kosztowa. Należy nadmienić, że efekt kliniczny związany z poprawą badań czynnościowych jest stosunkowo niewielki. Wydaje się, że korzystniejsze dane dotyczące populacji powyżej 12 roku</p>

	<p>Szwecji i Austrii lek uzyskał refundację w nowym wskazaniu – dla pacjentów w wieku od 6 lat. Korzystny jest efekt leku na zmniejszenie częstości zaostrzeń u pacjentów z mukowiscydozą w tej grupie mutacji. Do rozważenia, czy efekt korzystny w badaniach czynnościowych uzasadnia finansowanie.” Wskazano korzyści związane ze stosowaniem ocenianego produktu zaobserwowane w badaniach klinicznych (szczegóły przedstawiono w opinii eksperta – przypis analityka Agencji). „Leczenie dedykowane jest chorym ze szczególnie ciężką mutacją F508del. Zgodnie z rejestracją EMA, chorzy w Europie nie mają dostępu do żadnego alternatywnego sposobu leczenia. Orkambi stanowi leczenie przyczynowe, ukierunkowane na mechanizm choroby.” Według analizy ICER „przeżycie chorych leczonych przy pomocy Orkambi może się wydłużyć o około 4 lata. Analizy zostały wykonane w oparciu o wyniki FEV1 pochodzące z badań klinicznych dla leku oraz w oparciu o ugruntowaną wiedzę wskazującą na zależność pomiędzy FEV1 a przeżyciem chorych”.</p>	<p>życia dotyczą nowego łączonego preparatu: tezacaftor – ivacaftor – też u nas niedostępnego (przypuszcza się, że może wyprzeć obecnie oceniany); lumacaftor-ivacaftor być może powinno się rozważać w młodszej grupie wiekowej, zwłaszcza od 6 do 11 r.ż.”</p>
<p>Prof. nadzw. dr hab. n. med. Dorota Sands – Kierownik Zakładu Mukowiscydozy, Instytut Matki i Dziecka w Warszawie</p>	<p>„Wyniki badań klinicznych jednoznacznie wskazują na istotny statystycznie wpływ terapii lekiem Orkambi na zmianę parametru FEV1, uznanego za czynnik predykcyjny występowania zgonu u chorych na mukowiscydozę. Korzyść z terapii tym lekiem wykazano także w przypadku pozostałych analizowanych w badaniach klinicznych punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności leczenia. Wyniki badań klinicznych wskazują także na znaczący wpływ leku Orkambi na zaostrzenia objawów płucnych, w tym wymagające hospitalizacji i/lub podania dożylnych antybiotyków. Obserwacje te potwierdzają także wyniki z badań długoterminowego oraz dane przedstawione dla podgrup chorych wyodrębnionych ze względu na funkcje płuc, wiek czy wskaźnik progresji choroby. Mukowiscydoza wywołana przez mutację F508del jest szczególnie ciężka, a dostępne opcje terapeutyczne w tej grupie chorych są ograniczone, dlatego też EMA uznała, że uzyskany wpływ lekiem Orkambi na FEV1 może być uznany za istotny klinicznie, a ponieważ obserwowane działania niepożądane u chorych stosujących lek Orkambi miały przebieg łagodny do umiarkowanego i były możliwe do opanowania, EMA uznała, że ogółem profil bezpieczeństwa leku Orkambi jest akceptowalny przy proponowanym sposobie dawkowania. Uznano, iż korzyści płynące ze stosowania produktu leczniczego</p>	

	Orkambi przewyższają ryzyko i zalecano jego dopuszczenie”.	
<p>Waldemar Majek – Prezes Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Walki z Mukowiscydozą w Rabce Zdroju</p>	<p>„Orkambi to lek stosowany w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z mutacją genetyczną F508del. Mutacja ta należy do najczęściej występujących w polskiej populacji – wg. Danych Polskiego Rejestru Mukowiscydozy aktualnych do końca 2012 r. pacjenci z tą mutacją stanowią ok 38,2% populacji chorych co daje liczbę 545 chorych. Orkambi to jeden z 2 obecnych na rynku leków mających na celu leczenie przyczyn a nie tylko łagodzenie objawów choroby. Wynikiem działania lumakaftoru i iwakaftoru jest zwiększenie ilości oraz nasilenie działania białka F508del-CFTR na powierzchni komórki, czego skutkiem jest zwiększony transport jonów chlorkowych. W 2 badaniach klinicznych z zastosowaniem leku uzyskiwano znamiennej statystycznie poprawę w zakresie parametrów funkcji płuc. Po 24 tygodniach leczenia średnia poprawa FEV1 w grupie leczonej wynosiła 2,6-4%, zaś średni spadek częstości zaostrzeń choroby oskrzelowo-płucnej wyniósł 30- 39% w stosunku do grupy placebo. Ponadto w grupie leczonej obserwowano znamiennej statystycznie wzrost wskaźnika BMI w stosunku do grupy placebo. Oznacza to, iż lek jest skuteczny w zakresie kluczowych czynników mających wpływ na czas przeżycia chorych na mukowiscydozę i powinien być finansowany ze środków publicznych.”</p>	„brak”

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Raportu AOTMiT 2018* [2]

Eksperci kliniczni wskazali przede wszystkim na skuteczność leku, przy akceptowalnym bezpieczeństwie, refundację produktu leczniczego Orkambi® w innych państwach europejskich, Stanach Zjednoczonych i Australii oraz brak alternatywnego sposobu leczenia przyczynowego (lub ich ograniczoną liczbę¹⁰). Tylko jeden z ekspertów podał argumenty przeciw finansowaniu wnioskowanej terapii, tj. niewielki efekt kliniczny związany z poprawą badań czynnościowych oraz fakt, iż prawdopodobnie korzystniejsze wyniki obserwowane są dla innego produktu leczniczego zawierającego tezacaftor+iwakaftor, który aktualnie jest w Polsce niedostępny.

¹⁰ jak wskazano w Raporcie AOTMiT 2018, jeden z ekspertów wskazał, że produkt leczniczy Orkambi® jest jednym z dwóch leków, dostępnych na rynku, które działają przyczynowo. Nie podał jednak szczegółów w tej kwestii

5. Interwencja – lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia jest produkt leczniczy Orkambi® (lumakaftor + iwakaftor), pierwszy lek działający na przyczynę choroby zmieniając w sposób istotny jej przebieg, a nie jedynie na jej objawy.

Produkt leczniczy Orkambi® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 19 listopada 2015 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited. Produkt leczniczy Orkambi® dostępny jest w postaci tabletek powlekanych w dawce 100 + 125 mg oraz w dawce 200 + 125 mg oraz w postaci granulatu w saszetce w dawce 100 mg/125 mg i 150 mg/188 mg [16].

W dniu 22 sierpnia 2014 r. produkt leczniczy Orkambi® otrzymał desygnację Komitetu ds. Leków Sierocych jako lek sierocy stosowany w leczeniu mukowiscydozy, jednak na prośbę producenta został wycofany z rejestru w październiku 2015 r. [24].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 11.
Charakterystyka produktu leczniczego Orkambi®

Kod ATC	R07AX30 – inne leki stosowane w chorobach układu oddechowego
Działanie leku	Białko CFTR tworzy kanał chlorkowy i obecne jest na powierzchni komórek epitelialnych wielu narządów. Mutacja F508del wpływa na białko CFTR na wiele sposobów, przede wszystkim zaburzając przetwarzanie białek i transport komórkowy, co prowadzi do zmniejszenia ilości białka CFTR na powierzchni komórki. Białko F508del-CFTR, które w niewielkiej ilości dociera do powierzchni komórki, charakteryzuje się niewielkim prawdopodobieństwem otwarcia kanału (upośledzone bramkowanie kanału). Lumakaftor jest substancją korygującą białko CFTR, która działa bezpośrednio na białko F508del-CFTR, usprawniając przetwarzanie i transport komórkowy białka, dzięki czemu zwiększa się ilość funkcjonalnego białka CFTR na powierzchni komórki. Iwakaftor jest substancją wzmacniającą działanie białka CFTR, która nasila transport jonów chlorkowych poprzez zwiększenie prawdopodobieństwa otwarcia kanału (lub bramkowania), który tworzy białko CFTR na powierzchni komórki. Wynikiem skojarzonego działania lumakaftoru i iwakaftoru jest zwiększenie ilości oraz nasilenie działania białka F508del-CFTR na powierzchni komórki, czego skutkiem jest zwiększony transport jonów chlorkowych. Dokładne mechanizmy, za pomocą których lumakaftor usprawnia przetwarzanie i transport komórkowy białka F508del-CFTR, a iwakaftor wzmacnia działanie białka F508del-CFTR, nie zostały poznane.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Orkambi® w postaci tabletek jest zarejestrowany w leczeniu mukowiscydozy u chorych w wieku od 6 lat z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.

	<p>Produkt leczniczy Orkambi® w postaci granulatu jest zarejestrowany w leczeniu mukowiscydozy u dzieci w wieku 2 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.</p>
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p>Jeżeli genotyp chorego nie jest znany, przed rozpoczęciem leczenia należy zastosować dokładną i sprawdzoną metodę oznaczania genotypu w celu potwierdzenia obecności mutacji F508del na obydwu allelach genu CFTR.</p> <p>Dawkowanie</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 2 - 5 r.ż. i o masie ciała poniżej 14 kg: Jedna saszetka zawierająca 100 mg lumakaftoru i 125 mg iwakaftoru co 12 godzin (całkowita dawka dobową 200 mg lumakaftoru/ 250 mg iwakaftoru) z posiłkiem zawierającym tłuszcz. Posiłek lub przekąskę zawierającą tłuszcz należy spożyć tuż przed przyjęciem tabletki lub tuż po jej przyjęciu; ⊗ 2 - 5 r.ż. i o masie ciała ≥14 kg: Jedna saszetka zawierająca 150 mg lumakaftoru i 188 mg iwakaftoru co 12 godzin (całkowita dawka dobową 300 mg lumakaftoru/ 376 mg iwakaftoru) z posiłkiem zawierającym tłuszcz. Posiłek lub przekąskę zawierającą tłuszcz należy spożyć tuż przed przyjęciem tabletki lub tuż po jej przyjęciu; ⊗ 6.-11. r.ż.: Dwie tabletki (każda tabletkę zawierająca 100 mg lumakaftoru i 125 mg iwakaftoru) co 12 godzin (całkowita dawka dobową 400 mg lumakaftoru / 500 mg iwakaftoru) z posiłkiem zawierającym tłuszcz. Posiłek lub przekąskę zawierającą tłuszcz należy spożyć tuż przed przyjęciem tabletki lub tuż po jej przyjęciu; ⊗ ≥12. r.ż.: Dwie tabletki (każda tabletkę zawierająca 200 mg lumakaftoru i 125 mg iwakaftoru) co 12 godzin (całkowita dawka dobową 800 mg lumakaftoru / 500 mg iwakaftoru) z posiłkiem zawierającym tłuszcz. Posiłek lub przekąskę zawierającą tłuszcz należy spożyć tuż przed przyjęciem tabletki lub tuż po jej przyjęciu. <p><u>Pominięcie dawki</u></p> <p>Jeżeli od czasu, kiedy powinna zostać przyjęta pominięta dawka upłynęło mniej niż 6 godzin, pominiętą dawkę produktu leczniczego Orkambi® należy przyjąć razem z posiłkiem zawierającym tłuszcz. Jeżeli upłynęło więcej niż 6 godzin, pacjenta należy pouczyć, aby poczekał do planowanego czasu przyjęcia kolejnej dawki. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.</p> <p><u>Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowywania dawki u chorych przyjmujących lek Orkambi®, u których rozpoczyna się stosowanie inhibitorów CYP3A. Jeżeli jednak stosowanie produktu leczniczego Orkambi® rozpoczyna się u chorych przyjmujących silne inhibitory CYP3A, przez pierwszy tydzień leczenia należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Orkambi® (100 mg lumakaftoru i 125 mg iwakaftoru w przypadku chorych w wieku od 2 do 5 lat i o masie ciała poniżej 14 kg, 150 mg lumakaftoru i 188 mg iwakaftoru w przypadku chorych w wieku od 2 do 5 lat i o masie ciała 14 kg lub większej, 100 mg lumakaftoru i 125 mg iwakaftoru w przypadku chorych w wieku od 6 do 11 lat, 200 mg lumakaftoru i 125 mg iwakaftoru w przypadku chorych w wieku 12 lat i starszych), aby umożliwić efekt indukcji lumakaftoru w stanie równowagi lumakaftoru. Po tym czasie leczenie należy kontynuować stosując zalecaną dawkę dobową. Jeżeli nastąpiła przerwa w stosowaniu produktu leczniczego Orkambi®, trwająca dłużej niż tydzień, a następnie ponownie rozpoczyna się stosowanie produktu leczniczego Orkambi® w trakcie przyjmowania silnych inhibitorów CYP3A, przez pierwszy tydzień po ponownym rozpoczęciu leczenia należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Orkambi®. Po tym czasie leczenie należy kontynuować stosując zalecaną dawkę dobową.</p> <p><u>Szczególne grupy chorych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Zaburzenia czynności wątroby Nie ma konieczności dostosowywania dawki u chorych z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha). U chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha) zaleca się zmniejszenie dawki. Brak doświadczenia w stosowaniu

	<p>produktu leczniczego Orkambi® u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha), należy jednak spodziewać się wyższej ekspozycji w porównaniu do chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Z tego względu, po rozważeniu ryzyka i korzyści z leczenia, produkt leczniczego Orkambi® należy ostrożnie stosować w zmniejszonej dawce.</p> <p>W ChPL szczegółowo przedstawiono dostosowywanie dawki w przypadku chorych z zaburzeniami czynności wątroby.</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Zaburzenia czynności nerek <p>Nie ma konieczności dostosowywania dawki u chorych z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Zaleca się zachowanie ostrożności stosując produkt leczniczy Orkambi® u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek.</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Osoby w podeszłym wieku <p>Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Orkambi® u chorych w wieku 65 lat lub starszych.</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Dzieci i młodzież <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Orkambi® u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Dane nie są dostępne.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Do stosowania doustnego.</p> <p>Tabletki: chorych należy pouczyć, aby połykali tabletki w całości. Chorzy nie powinni żuć, przełamywać ani rozpuszczać tabletek. Przyjmowanie produktu leczniczego Orkambi® można rozpocząć w dowolnym dniu tygodnia.</p> <p>Saszetki: Każda saszetka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia..Całą zawartość każdej saszetki z granulatem należy wymieszać z jedną łyżeczką (5 ml) odpowiedniego dla wieku miękkiego pokarmu lub płynu. Mieszaninę należy spożyć w całości. Miękkie pokarmy to m.in. puree z owoców, jogurty smakowe oraz mleko lub soki. Pokarm lub płyn powinien mieć temperaturę pokojową lub niższą. Wykazano, że produkt jest stabilny przez jedną godzinę po wymieszaniu, a zatem powinien zostać przyjęty w tym czasie.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Technologia dostępna w ramach Programu lekowego.</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Produkt leczniczy Orkambi® powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu mukowiscydozy.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Chorzy nie powinni stosować leku w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) zastosowań lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach lumakaftoru i iwakaftoru nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na rozwój płodu i reprodukcję, natomiast działanie obserwowano jedynie przy zastosowaniu dawek iwakaftoru szkodliwych dla matki. Jako środek ostrożności, pożądane jest, aby unikać stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny matki wymaga zastosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem.</p> <p>Nie wiadomo, czy lumakaftor i (lub) iwakaftor i ich metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie zarówno lumakaftoru, jak i iwakaftoru do mleka karmiących samic szczurów. W związku z tym nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego dziecka. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.</p> <p>Lumakaftor nie wpływał na płodność i wskaźniki reprodukcyjne u samców i samic szczurów. Iwakaftor upośledzał płodność i wpływał na wskaźniki</p>

	<p>reprodukcyjne u samców i samic szczyrów. Nie obserwowano żadnego wpływu na płodność i wskaźniki reprodukcyjne u samic i samców przy dawkowaniu ≤100 mg/kg na dobę.</p> <p>Iwakaftor, który jest jedną z substancji czynnych produktu leczniczego Orkambi® wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Iwakaftor może powodować zawroty głowy. Chorym, u których w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Orkambi® wystąpią zawroty głowy należy poradzić, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn do czasu, aż objawy ustąpią.</p> <p><u>Interakcje z innymi produktami leczniczymi</u></p> <p>Stosowany w monoterapii lumakaftor jest silnym induktorem CYP3A natomiast iwakaftor jest słabym inhibitorem CYP3A. Inne produkty lecznicze potencjalnie mogą wpływać na działania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem w przypadku ich jednoczesnego stosowania, jak również lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może potencjalnie wpływać na działanie innych produktów leczniczych.</p> <p><u>Inhibitory CYP3A</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowywania dawki u chorych przyjmujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem, u których rozpoczyna się stosowanie inhibitorów CYP3A4. Jeżeli jednak stosowanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem rozpoczyna się u chorych przyjmujących silne inhibitory CYP3A, dawkę należy dostosować.</p> <p><u>Induktory CYP3A</u></p> <p>Nie zaleca się dostosowywania dawki w przypadku stosowania z umiarkowanie silnymi i słabymi induktorami CYP3A.</p> <p><u>Substraty CYP3A</u></p> <p>Lumakaftor jest silnym induktorem CYP3A Stosowany w monoterapii iwakaftor jest słabym inhibitorem CYP3A. Spodziewanym efektem netto stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem jest silna indukcja CYP3A. Z tego względu jednoczesne stosowanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem z substratami CYP3A może zmniejszać ekspozycję na te substraty.</p> <p><u>Substraty P-gp</u></p> <p>Badania <i>in vitro</i> wskazywały, że lumakaftor może potencjalnie zarówno hamować jak i indukować P-gp. Ponadto, badanie kliniczne z zastosowaniem iwakaftoru w monoterapii wykazało, że iwakaftoru jest słabym inhibitorem P-gp. Dlatego, jednoczesne stosowanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem z substratami P-gp (np. digoksyną) może wpływać na ekspozycję na te substraty.</p> <p><u>Substraty CYP2B6 i CYP2C</u></p> <p>Nie przeprowadzono badań <i>in vivo</i> interakcji z substratami CYP2B6 oraz CYP2C. Badania <i>in vitro</i> wskazują, że lumakaftor może potencjalnie indukować CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, oraz CYP2C19; chociaż <i>in vitro</i> obserwowano również hamowanie CYP2C8 i CYP2C9. Ponadto, badania <i>in vitro</i> wskazują, że iwakaftor może hamować CYP2C9. Z tego względu jednoczesne stosowanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem może wpływać na ekspozycję na substraty CYP2C8 i CYP2C9 (zwiększenie lub zmniejszenie), zmniejszać ekspozycję na substraty CYP2C19 oraz istotnie zmniejszać ekspozycję na substraty CYP2B6.</p> <p>Pozostałe rodzaje interakcji szczegółowo omówiono w ChPL.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Objawy ze strony układu oddechowego (np. uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, duszność i nieprawidłowe oddychanie) częściej występowały w trakcie rozpoczynania stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem. Poważne objawy ze strony układu oddechowego częściej występowały u chorych z FEV1 wyrażoną jako procent wartości należnej <40 i mogły prowadzić do przerwania leczenia. Doświadczenie kliniczne u chorych z FEV1 <40 jest ograniczone i zaleca się dodatkowe monitorowanie takich chorych podczas rozpoczynania leczenia.</p>

U niektórych chorych leczonych lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem obserwowano podwyższone ciśnienie krwi. Podczas leczenia wszystkich chorych należy okresowo badać ciśnienie krwi.

Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem należy ostrożnie stosować u chorych z zaawansowaną chorobą wątroby, i tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko. Jeżeli lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem stosowany jest u takich chorych, należy ich poddać ścisłej obserwacji po rozpoczęciu leczenia, a dawkę należy zmniejszyć.

Zaleca się przeprowadzenie oceny wyników testów czynnościowych wątroby (aminotransferaza alaninowa (AIAT), aminotransferaza asparaginowa (AspAT) i bilirubina) przed rozpoczęciem stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem, co 3 miesiące w trakcie pierwszego roku leczenia, a w trakcie dalszego leczenia raz na rok. U chorych z podwyższoną aktywnością AIAT, AspAT lub stężeniem bilirubiny w wywiadzie, należy rozważyć częstsze przeprowadzanie testów czynnościowych wątroby.

U dzieci, u których rozpoczyna się stosowanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem zaleca się przeprowadzanie badań okulistycznych przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia.

Produkt leczniczy Orkambi® oznaczony jest symbolem odwróconego czarnego trójkąta, co oznacza, że będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

Do najczęściej wymienianych działań niepożądanych w trakcie stosowania leku, należą:

- ⊗ zapalenie jamy nosowej i gardła (ICD-10: J31.1);
- ⊗ ból głowy (ICD-10: R51);
- ⊗ zawroty głowy (ICD-10: R42);
- ⊗ duszność (ICD-10: R06.0);
- ⊗ mokry kaszel (ICD-10: R05);
- ⊗ wzmożone wydzielanie płwociny (ICD-10: R09.3);
- ⊗ niedrożność nosa (ICD-10: J00);
- ⊗ ból brzucha (ICD-10: R10.4);
- ⊗ biegunka (ICD-10: K52.9);
- ⊗ nudności (ICD-10: R11);
- ⊗ ból w nadbrzuszu (ICD-10: R10.1);
- ⊗ bakterie w płwocinie (ICD-10: R84).

Plan zarządzania ryzykiem (RMP, ang. *Risk Management Plan*)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- ⊗ na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- ⊗ w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Obecnie, podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest przeprowadzić pięcioletnie badanie obserwacyjne lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u chorych z mukowiscydozą, uwzględniając mikrobiologiczne i kliniczne (np. zaostrzenia) punkty końcowe, zgodnie z zatwierdzonym protokołem.

Wnioskodawca ma przedstawić raporty roczne od grudnia 2017 do 2020 roku oraz raport końcowy z badania klinicznego do grudnia 2021 r.

W oparciu o uzgodniony protokół Wnioskodawca przeprowadzi także badanie długoterminowej skuteczności porównujące progresję choroby u dzieci z

	mukowiscydozą z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR w wieku od 2 do 5 lat w chwili rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Orkambi® z progresją choroby w równoległe obserwowanej, dopasowanej kohorcie dzieci z mukowiscydozą, które nigdy nie otrzymywały produktu leczniczego Orkambi, w dodatku do porównań podłużnych z kohortą historyczną. Raport końcowy przewidziny jest na grudzień 2025 r.
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Produkt leczniczy nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.

6. Komparator

Agencja Oceny Technologii Medycznych [4] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań* [53] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [58] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Mukowiscydoza jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, dla której obecne formy terapii obejmują wyłącznie leczenie objawowe. Produkt leczniczy Orkambi®, zawierający substancje aktywne stanowiące modulatory białka CFTR, działa na przyczynę choroby. Obecnie na świecie dostępne są, bądź będą dostępne w najbliższym czasie, także inne modulatory białka CFTR, tj. iwakaftor (produkt leczniczy Kalydeco®, zarejestrowany przez FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz EMA), czy iwakaftor w skojarzeniu z tezakaftorem (produkt leczniczy Symdeko®, zarejestrowany przez FDA, rejestracja rozpatrywana przez EMA). W przeciwieństwie do produktu leczniczego Orkambi®, lek Kalydeco® wskazany jest do stosowania u chorych z innym typem mutacji niż mutacje rozpatrywane w ramach populacji docelowej dla leku Orkambi® tj. dla chorych z mutacjami bramkowania genu CFTR klasy III lub mutacją R117H genu CFTR. Z kolei, produkt leczniczy Symdeko® nie jest obecnie dostępny i finansowany w Polsce [29, 30, 47].

Wszystkie refundowane w Polsce w ramach terapii mukowiscydozy technologie lekowe stosowane są w ramach najlepszego leczenia wspomagającego (BSC, ang. *best supportive care*), mającego na celu łagodzenie objawów choroby. Również wytyczne praktyki klinicznej rekomendują w leczeniu CF terapie stanowiące leczenie objawowe tej choroby. Do leków stosowanych w ramach BSC można zaliczyć:

- ⊗ antybiotyki (szeroka gama leków, stosowanych w zależności od wykrytego patogenu, opisane szczegółowo w rozdziale 4.1.1);
- ⊗ leki mukolityczne (głównie dornaza alfa i hipertoniczny roztwór chlorku sodu);
- ⊗ leki rozszerzających oskrzela (najczęściej beta-2-mimetyki);
- ⊗ leki przeciwzapalne (m.in. NLPZ, we wskazanych przypadkach chorych z astmą oskrzelową – GKS wziewne (wGKS) i systemowe (sGKS));
- ⊗ leki przeciwgrzybicze;
- ⊗ leczenie żywieniowe;
- ⊗ enzymy trzustkowe (u chorych z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki);
- ⊗ inne leki stosowane w ramach terapii powikłań i chorób współtowarzyszących w CF.

Ponadto, chorym w ramach BSC należy zapewnić odpowiednie leczenie nefarmakologiczne, tj. fizjoterapię, czy rehabilitację.

Jak wskazują wytyczne kliniczne, w schyłkowym stadium choroby płuc lub wątroby chorzy na CF, u których wyczerpano już możliwości leczenia zachowawczego i operacyjnego, mogą być kierowani do zabiegu przeszczepienia tych narządów. Przeszczep nie jest metodą wyleczenia z mukowiscydozy, ale innym sposobem jej leczenia obciążonym ryzykiem wielu powikłań. Po zabiegu chory do końca życia wymaga leczenia immunosupresyjnego, stałej opieki ośrodka transplantacyjnego, ale również kontynuacji leczenia mukowiscydozy [55].

Podsumowując, na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale opisującym opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu mukowiscydozy (rozdział 4) stwierdzono, że aktualnie w Polsce nie są dostępne terapie działające analogicznie jak lek Orkambi®, tzn. na przyczynę choroby. W leczeniu mukowiscydozy stosuje się i finansuje ze środków publicznych różnego rodzaju leczenie objawowe, stosowane w zależności od potrzeb chorych (np. antybiotyki w przypadku zaostrzeń choroby), w ramach tzw. BSC. W związku z powyższym, biorąc pod uwagę, iż żadna z obecnie dostępnych technologii medycznych nie mogłaby zostać zastąpiona przez produkt leczniczy Orkambi®, jako alternatywne postępowanie medyczne należy **wskazać brak leczenia przyczynowego i stosowanie w zależności od potrzeb leczenia objawowego**. Dla uproszczenia dalszej części analiz jako komparator będzie wskazywane **leczenie objawowe stosowane w zależności od potrzeb (opisywane jako BSC)**.

6.1. Najlepsze leczenie wspomagające

W ramach najlepszego leczenia wspomagającego stosowane są liczne grupy leków, stosowane w ramach profilaktyki i leczenia choroby oskrzelowo-płucnej, leczenia żywieniowego i terapii niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki, a także leczenia chorób towarzyszących i powikłań mukowiscydozy.

W poniższej tabeli zestawiono refundowane opcje terapeutyczne stosowane w ramach BSC, we wskazaniu mukowiscydoza. Opis komparatorów przedstawiono w oparciu o ChPL dla przykładowych produktów leczniczych.

Tabela 12.
Charakterystyka komparatorów

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Tobramycyna (Bramitob®) 300 mg/4 ml, roztwór do nebulizacji <u>Kod ATC:</u> J01GB01 – aminoglikozydy przeciwbakteryjne.</p>	<p>W Polsce: 17.04.2007 r. Podmiot odpowiedzialny: Chiesi Farmaceutici S.p.A.</p>	<p>Tobramycyna jest antybiotykiem aminoglikozydowym wytwarzanym przez <i>Streptomyces tenebrarius</i>. Lek działa głównie poprzez zaburzenie syntezy białka, co prowadzi do zmian przepuszczalności błony komórkowej, postępującego zniszczenia otoczki komórki i w końcu do śmierci komórki. Tobramycyna ma działanie bakteriobójcze w stężeniach równych lub nieznacznie przewyższających stężenia hamujące wzrost.</p>	<p>Leczenie przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u chorych z mukowiscydozą w wieku 6 lat i powyżej.</p>	<p><u>Dawkowanie:</u> Zalecana dawka dla dorosłych i dzieci w wieku od 6 lat to zawartość jednego pojemnika jednodawkowego (300 mg) dwa razy na dobę (rano i wieczorem) przez 28 dni. Przerwa pomiędzy kolejnymi dawkami powinna wynosić 12 godzin. Po 28 dniach leczenia produktem leczniczym Bramitob® należy go odstawić na okres następnego 28 dni. Należy przestrzegać cykli 28-dniowego aktywnego leczenia na przemian z 28-dniową przerwą w podawaniu leku (28 dni leczenia na zmianę z 28 dniami bez podawania leku).</p> <p><u>Sposób podawania:</u> Lek jest przeznaczony wyłącznie do podawania drogą wziewną, nie zaś do podawania drogą pozajelitową. Jednodawkowy pojemnik należy otworzyć tuż przed użyciem. Wszelkie pozostałości roztworu, który nie został od razu zużyty, należy wyrzucić i nie przechowywać do ponownego użycia. Lek należy podawać z zachowaniem ogólnych standardów</p>	<p><u>Program lekowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ B.27. Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E 84); ⊕ Poziom odpłatności: bezpłatny. <p><u>Kryteria kwalifikacji do Programu lekowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ od 6. r.ż.; ⊕ udokumentowane przewlekłe zakażenie płuc wywołane przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i>; ⊕ oporność na kolistynę lub udokumentowana nietolerancja kolistyny (nietolerancją kolistyny można wykazać poprzez spadek FEV1 lub FVC po rozpoczęciu leczenia kolistyną podawaną wziewnie lub dodatni wynik testu degranulacji bazofilów z kolistyną).

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				dotyczących higieny. Stosowany sprzęt powinien być czysty i sprawny; nebulizator, który jest przeznaczony wyłącznie do osobistego użytku, należy utrzymywać w czystości i regularnie dezynfekować.	
<p>Azytromycyna (Azibiot®) 500 mg, tabletki powlekane <u>Kod ATC:</u> J01FA10 – leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, makrolidy.</p>	<p>W Polsce: 29.04.2004 r. Podmiot odpowiedzialny: KRKA, d.d.</p>	<p>Azytromycyna należy do antybiotyków makrolidowych, do grupy azalidów. Jej cząsteczka powstała przez wprowadzenie atomu azotu do pierścienia laktonowego erytromycyny A. Mechanizm działania azytromycyny polega na hamowaniu syntezy białka w komórce bakteryjnej w wyniku przyłączenia do podjednostki 50S rybosomu.</p>	<p>Leczenie następujących zakażeń wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na azytromycynę:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ zakażenia górnych dróg oddechowych: zapalenie zatok, zapalenie gardła i migdałków; ⊕ ostre zapalenie ucha środkowego; ⊕ zakażenia dolnych dróg oddechowych: bakteryjne zapalenie oskrzeli i zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, zewnątrzszpitalne zapalenie płuc; ⊕ zakażenia skóry i tkanek miękkich: rumień wędrujący - <i>Erythema migrans</i> (pierwszy objaw boreliozy z Lyme), róża, liszajec, wtórne ropne zapalenie skóry; 	<p><u>Dawkowanie:</u> Azytromycynę podaje się jeden raz w ciągu doby. Schemat dawkowania zależy od rodzaju zakażenia. Dorośli i dzieci o masie ciała powyżej 45 kg</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ zakażenia dróg oddechowych, skóry i tkanek miękkich: <p>całkowitą dawkę wynoszącą 1,5 g należy podawać w trzech dawkach dobowych po 500 mg przez trzy kolejne dni.</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ niepowikłane zakażenia cewki moczowej lub szyjki macicy, wywołane przez <i>Chlamydia trachomatis</i>: <p>1 g (2 tabletki powlekane po 500 mg) w dawce pojedynczej.</p> <p><u>Sposób podawania:</u> Azytromycynę należy podawać doustnie. Produkt leczniczy Azibiot® można przyjmować niezależnie od posiłków.</p>	<p><u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ Wskazanie: mukowiscydoza; ⊕ Poziom odpłatności: 50%.

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
			<ul style="list-style-type: none"> ⊕ choroby przenoszone drogą płciową: niepowikłane zapalenie cewki moczowej, zapalenie szyjki macicy, wywołane przez <i>Chlamydia trachomatis</i>. 		
<p>Kolistyna (Colistin TZF®) 1 000 000 j.m., liofilizat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji i inhalacji <u>Kod ATC:</u> J01XB01 – leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, inne leki przeciwbakteryjne, polimyksyny.</p>	<p>W Polsce: 25.11.1975 r. Podmiot odpowiedzialny: Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna.</p>	<p>Kolistyna jest cyklicznym polipeptydowym lekiem przeciwbakteryjnym, należącym do grupy polimyksyn. Działanie polimyksyn polega na uszkodzeniu błony komórkowej, czego fizjologicznym następstwem jest śmierć bakterii. Polimyksyny działają wybiórczo na bakterie Gram-ujemne, które mają hydrofobową błonę zewnętrzną.</p>	<p>M.in. leczenie dorosłych oraz dzieci i młodzieży z mukowiscydozą w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (dotyczy leku w postaci roztworu do inhalacji).</p>	<p><u>Dawkowanie:</u> Dawkowanie należy dostosować w zależności od ciężkości choroby i odpowiedzi klinicznej: Podawanie w postaci inhalacji ⊕ dorośli, młodzież i dzieci w wieku ≥2 lat: od 1 do 2 mln j.m. dwa do trzech razy na dobę (maksymalnie 6 mln j.m./dobę). ⊕ dzieci w wieku <2 lat: od 0,5 do 1 mln j.m. dwa razy na dobę (maksymalnie 2 mln j.m./dobę). <u>Sposób podawania:</u> Do podania wziewnego. Roztwór do inhalacji należy sporządzać w odpowiednim inhalatorze. Kolistymetaz sodowy w roztworze wodnym ulega hydrolizie do substancji czynnej, kolistyny.</p>	<p><u>Wykaz leków refundowanych:</u> ⊕ Wskazanie: mukowiscydoza; ⊕ Poziom odpłatności: ryczałt.</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Dornaza alfa (Pulmozyme®) 1 mg/ml, roztwór do nebulizacji <u>Kod ATC: R05CB13</u> – leki mukolityczne</p>	<p>W Polsce: 19.12.1995 r. Podmiot odpowiedzialny: Roche Polska Sp. z o.o.</p>	<p>Rekombinowana ludzka dezoksyrybonukleaza, wytwarzana przy użyciu metod inżynierii genetycznej, jest odpowiednikiem ludzkiego enzymu, który rozcina pozakomórkowe DNA.</p> <p>Zaleganie lepkiej, ropnej wydzieliny w drogach oddechowych powoduje pogorszenie czynności płuc oraz zaostrzenie zakażenia. Wydzielina ropna zawiera bardzo duże stężenie pozakomórkowego DNA, w postaci włóknistych polianionów uwalnianych przez rozpadające się leukocyty, które gromadzą się w odpowiedzi na zakażenie. <i>In vitro</i> dornaza alfa hydrolizuje DNA zawarte w plwocinie i znacznie zmniejsza lepkość plwociny w mukowiscydozie.</p>	<p>Leczenie mukowiscydozy u chorych z wartościami FVC powyżej 40% normy w celu poprawy czynności płuc.</p>	<p><u>Dawkowanie:</u> Zalecana dawka wynosi 2 500 j. (2,5 mg) dezoksyrybonukleazy 1 w postaci inhalacji, raz na dobę.</p> <p>Inhalacje nierozcieńczonej zawartości jednej ampułki (2,5 ml roztworu) należy wykonywać przy użyciu zalecanego nebulizatora.</p> <p>U niektórych chorych w wieku powyżej 21 lat lepsze rezultaty osiągnano podczas stosowania produktu leczniczego dwa razy na dobę.</p> <p><u>Sposób podawania:</u> Należy zainhalować nierozcieńczoną zawartość jednej ampułki (2,5 ml roztworu) przy użyciu zalecanego inhalatora.</p>	<p><u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ Wskazanie: mukowiscydoza; ⊕ Poziom odpłatności: ryczałt.
<p>Karbocysteina (Mukolina®) 50 mg/ml, syrop <u>Kod ATC: R05CB03</u> – produkty mukolityczne</p>	<p>W Polsce: 04.10.1993 r. Podmiot odpowiedzialny: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.</p>	<p>Karbocysteina (S-karboksymetylo-L-cysteina) wykazuje działanie w modelach zwierzęcych z normalnym i zwiększonym wydzieleniem śluzu i wpływa na ilość i rodzaj glikoprotein śluzowych wydzielanych przez drogi oddechowe. Wiadomo, że zwiększenie</p>	<p>M.in. leczenie wspomagające chorób układu oddechowego przebiegających z nadmiernym wytwarzaniem gęstej i lepkiej wydzieliny:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ zapalenie oskrzeli; ⊕ mukowiscydoza. 	<p><u>Dawkowanie:</u> Dorośli: 750 mg (15 ml) 3 razy na dobę przez 7 dni, następnie 500 mg (10 ml) trzy razy na dobę.</p> <p>W stanach ostrych syrop stosuje się przez 8 do 10 dni, w stanach przewlekłych, na wyraźne</p>	<p><u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ Wskazanie: mukowiscydoza; ⊕ Poziom odpłatności: 30%.

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>stosunku glikoprotein kwaśnych do obojętnych i przekształcenie komórek surowiczych w śluzowe jest początkowym etapem odpowiedzi na podrażnienie, po którym w normalnych warunkach następuje nadmierne wydzielanie. Podanie karbocysteiny zwierzętom, które poddano następnie działaniu czynników drażniących sprawia, że wydzielane glikoproteiny pozostają prawidłowe. Zastosowanie karbocysteiny u zwierząt po ekspozycji na czynniki drażniące przyspiesza powrót do stanu prawidłowego. U ludzi karbocysteina normalizuje czynności wydzielnicze nabłonka błony śluzowej dróg oddechowych, zmniejsza lepkość wydzieliny, ułatwia odkrztuszanie i zmniejsza częstotliwość napadów kaszlu.</p>		<p>zalecenie lekarza syrop można stosować przez 10 do 21 dni. <u>Sposób podawania:</u> Produkt do podawania doustnego. Syrop należy przyjmować po posiłkach. Nie zaleca się zażywać produktu przed snem.</p>	
<p>Fenoterol + bromek ipratropium (Berodual®) Berodual N®) Berodual®: 0,5 mg + 0,25 mg/ml roztwór do</p>	<p>W Polsce: 31.05.1990 r. (Berodual®) / 18.01.2002 r. (Berodual N®)</p>	<p>Produkt leczniczy zawiera dwie substancje czynne wykazujące działanie rozszerzające oskrzela: bromek ipratropiowy, o działaniu</p>	<p>Produkt leczniczy jest wskazany jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów schorzeń obturacyjnych dróg</p>	<p>Berodual® <u>Dawkowanie:</u> 20 kropli produktu leczniczego = 1 ml (co odpowiada 0,25 mg bromku ipratropiowego</p>	<p><u>Wykaz leków refundowanych:</u> ⊗ Wskazanie: mukowiscydoza;</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>nebulizacji Berodual N®: 50 + 21 µg/dawkę inhalacyjną, aerozol inhalacyjny, roztwór</p> <p><u>Kod ATC:</u> R03AK03 – leki adrenergiczne i inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych; fenoterol i inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych.</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Boehringer Ingelheim International GmbH.</p>	<p>przeciwocholinergicznym i bromowodorek fenoterolu pobudzający receptory beta-adrenergiczne.</p>	<p>oddechowych: astmy oskrzelowej oraz przewlekłego zapalenia oskrzeli z rozedmą lub bez rozedmy płuc.</p>	<p>jednowodnego i 0,5 mg bromowodorku fenoterolu). Dawkowanie należy dostosować do indywidualnych wymagań chorego, w trakcie leczenia chorzy powinni znajdować się pod kontrolą lekarza. Jeżeli nie zalecono inaczej, stosuje się określone dawkowanie, w zależności od tego czy napad astmy jest ostry i czy leczenie prowadzone jest długotrwale.</p> <p><u>Sposób podawania:</u> Roztwór do nebulizacji należy podawać wziewnie przy użyciu nebulizatorów. Nie przyjmować doustnie.</p> <p>Berodual N® <u>Dawkowanie:</u> Dawkowanie należy dostosować do indywidualnych potrzeb chorego. Jeżeli nie zalecono inaczej, stosuje się określone dawkowanie, w zależności od tego czy napad astmy jest ostry i czy leczenie prowadzone jest długotrwale.</p> <p><u>Sposób podawania:</u> inhalacja.</p>	<p>⊕ Poziom odpłatności: ryczałt (Berodual®) / 30% (Berodual N®).</p>
<p>Bromek ipratropium (Atrodil®) 20 µg/dawkę inhalacyjną, aerozol inhalacyjny, roztwór</p>	<p>W Polsce: 10.07.2014 r. Podmiot odpowiedzialny: Zakłady</p>	<p>Atrodil® jest produktem leczniczym zawierającym czwartorzędową pochodną amonową o właściwościach przeciwocholinergicznym</p>	<p>Lek jest wskazany jako produkt rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym stanów skurczowych oskrzeli w</p>	<p><u>Dawkowanie:</u> Dawkowanie należy dostosować do indywidualnych potrzeb chorego. Jeśli lekarz nie</p>	<p><u>Wykaz leków refundowanych:</u> ⊕ Wskazanie: mukowiscydoza;</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Kod ATC: R03BB01 – inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane wziewnie, leki przeciwcholinergiczne</p>	<p>Farmaceutyczne POLPHARMA SA.</p>	<p>(parasympatykolitycznych). Z badań przedklinicznych wynika, że jako antagonist acetylocholiny, neuroprzebieżnika uwalnianego z nerwu błędnego, hamuje odruchy przewodzone drogą nerwu błędnego. Lek przeciwocholinergiczne zapobiegają zwiększeniu wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia Ca²⁺. Efekt działania acetylocholiny na receptory muskarynowe w mięśniach gładkich oskrzeli osiągnany jest za pośrednictwem układu drugiego przekazywnika, który składa się z trójfosforanu inozytolu oraz diacyloglicerolu. Rozszerzenie oskrzeli w następstwie inhalacji produktu leczniczego Atrodil® jest wywołane miejscowym, a nie ogólnoustrojowym działaniem produktu leczniczego.</p>	<p>POChP (obejmującej przewlekłe zapalenie oskrzeli i rozedmę płuc) oraz w astmie oskrzelowej.</p>	<p>przepisze inaczej, zaleca się następujące dawkowanie. Dorośli i dzieci w wieku powyżej 6 lat: 2 odmierzone dawki (rozpylenia) 4 razy na dobę. Potrzeba zwiększania dawek sugeruje konieczność włączenia dodatkowych produktów leczniczych, nie należy więc przekraczać dawki całkowitej 12 rozpyleń w ciągu doby. <u>Sposób podawania:</u> inhalacja.</p>	<p>⊗ Poziom odpłatności: ryczałt.</p>
<p>Dieta eliminacyjna z MCT (Milupa Cystilac®) 900 g, proszek <u>Kod ATC:</u> V06 – preparaty żywieniowe</p>	<p>W Polsce: b/d. Podmiot odpowiedzialny: Nutricia Polska Sp. z o.o.</p>	<p>Milupa Cystilac® jest hiperkaloryczną dietą zawierającą: ⊗ łatwo przyswajalne, pełnowartościowe białko</p>	<p>Postępowanie dietetyczne u niemowląt i dzieci chorych na mukowiscydozę.</p>	<p><u>Dawkowanie:</u> Indywidualnie, w zależności od wieku, masy ciała i stanu chorego. Dawka musi być dostosowywana okresowo przez lekarza do aktualnej sytuacji</p>	<p><u>Wykaz leków refundowanych:</u> ⊗ Wskazanie: mukowiscydoza;</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>(hydrolizat serwatki i kazeiny);</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ łatwo przyswajalne średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe; ⊗ fruktooligosacharydy i galaktooligosacharydy; ⊗ długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe; ⊗ witaminy, składniki mineralne i pierwiastki śladowe w ilości odpowiedniej do wieku i wskazania. 		<p>metabolicznej chorego. Standardowe rozcieńczenie uzyskuje się dodając 1 miarkę proszku (5,5 g) do 20 ml wody.</p> <p><u>Sposób podawania:</u> doustnie, w postaci roztworu</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Poziom odpłatności: ryczałt.
<p>Dieta wysokoenergetyczna (Fortimel Max®) 4 butelki po 300 ml (1200 ml) <u>Kod ATC:</u> V06 – preparaty żywieniowe</p>	<p>W Polsce: b/d. Podmiot odpowiedzialny: Nutricia Polska Sp. z o.o.</p>	<p>Wysokoenergetyczny preparat żywieniowy.</p>	<p>Postępowanie dietetyczne w niedożywieniu związanym z chorobą, szczególnie u chorych z mukowiscydozą.</p>	<p><u>Dawkowanie:</u> Dorośli i dzieci po 6. r.ż. Zwykle 1 butelka 300 ml/d podzielona na 3 porcje. <u>Sposób podawania:</u> doustnie, w postaci płynu. Płyn należy pić powoli, najlepiej po schłodzeniu.</p>	<p><u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wskazanie: mukowiscydoza; ⊗ Poziom odpłatności: ryczałt.
<p>Enzymy trzustkowe (Kreon 25 000®) 25 000 j. Ph.Eur. lipazy, kapsułki dojelitowe <u>Kod ATC:</u> A09AA02 – połączenia enzymów</p>	<p>W Polsce: 12.04.2000 r. Podmiot odpowiedzialny: Mylan Healthcare Sp. z o.o.</p>	<p>Produkt leczniczy Kreon 25 000® zawiera pankreatynę wieprzową w postaci minimikrosfer w otocze dojelitowej (odpornej na działanie kwasu żołądkowego), umieszczonych wewnątrz kapsulek żelatynowych. Kapsułki rozpuszczają się szybko w żołądku uwalniając dużą ilość minimikrosfer.</p>	<p>Leczenie zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki u dzieci, młodzieży i dorosłych, której wystąpienie jest związane m.in. ze zwłóknieniem torbielowatym (mukowiscydoza).</p>	<p><u>Dawkowanie:</u> Dawkowanie powinno być dostosowane do potrzeb indywidualnych w zależności od nasilenia choroby i składu pożywienia. Dawkowanie enzymów w przeliczeniu na masę ciała należy rozpoczynać od 1000 j. lipazy/kg mc./posiłek w przypadku dzieci w wieku</p>	<p><u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wskazanie: mukowiscydoza; ⊗ Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu.

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>Dzięki formule dawki wielokrotnej, lek jest odpowiednio zmieszany z treścią pokarmową i wraz z nią opuszcza żołądek, a enzymy po uwolnieniu są równomiernie rozmieszczone w treści pokarmowej. Po przejściu do jelita cienkiego, otoczka minimikrofer szybko się rozpuszcza (w pH>5,5) uwalniając enzymy o działaniu lipolitycznym, amylolitycznym i proteolitycznym, które umożliwiają trawienie tłuszczów, skrobi i białek. Produkty trawienia trzustkowego są następnie wchłaniane bezpośrednio lub po hydrolizie pod wpływem enzymów jelitowych.</p>		<p>poniżej czterech lat i 500 j. lipazy/kg mc./posiłek dla dzieci w wieku powyżej czterech lat.</p> <p>Dawkowanie należy dostosować uwzględniając nasilenie choroby, kontrolę biegunek tłuszczowych i utrzymanie dobrego stanu odżywienia.</p> <p>U większości chorych dawka powinna być mniejsza lub nie powinna przekraczać 10 000 j. lipazy/kg masy ciała na dobę lub 4000 j. lipazy/g spożytego tłuszczu.</p> <p><u>Sposób podawania:</u></p> <p>Zalecane jest przyjmowanie enzymów w trakcie posiłku, lub zaraz po posiłku. Kapsułki należy połykać w całości, bez rozgryzania i żucia, popijając odpowiednią ilością płynu, w trakcie posiłków lub po każdym posiłku lub przekąsce.</p>	
<p>Kwas urseodeoksycholowy (Poursan®) 250 mg, kapsułki <u>Kod ATC:</u> A05AA02 – leki zawierające kwasy żółciowe</p>	<p>W Polsce: 22.04.2004 r. Podmiot odpowiedzialny: PRO.MED.CS Praha a.s.</p>	<p>Kwas ursodeoksycholowy występuje w niewielkiej ilości w żółci. Po doustnym podaniu kwasu ursodeoksycholowego wysycenie żółci cholesterolem zmniejsza się w następstwie zahamowania wchłaniania cholesterolu w jelicie i zmniejszenia wydzielania cholesterolu do żółci. Złogi cholesterolowe</p>	<p>M.in. zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat.</p>	<p><u>Dawkowanie:</u></p> <p>20 mg/kg mc. na dobę w 2-3 dawkach podzielonych. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 30 mg/kg mc. na dobę.</p> <p><u>Sposób podawania:</u></p> <p>Kapsułki należy połykać bez rozgryzania, popijając odpowiednią ilością płynu.</p>	<p><u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wskazanie: zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą; ⊗ Poziom odpłatności: 30%.

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>stopniowo rozpuszczają się, prawdopodobnie na skutek rozpraszania się cholesterolu i tworzenia ciekłych kryształów. W świetle najnowszej wiedzy działanie kwasu ursodeoksycholowego w chorobach wątroby i dróg żółciowych polega na zastępowaniu lipofilnych, detergentopodobnych, toksycznych kwasów żółciowych przez hydrofilny i nietoksyczny kwas ursodeoksycholowy o właściwościach cytoprotekcyjnych, na poprawie czynności wydzielniczej hepatocytów oraz na regulowaniu procesów immunologicznych.</p>			

*opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Bramitob*® [10], *ChPL Azibio*® [7], *ChPL Colistin TZF*® [11], *ChPL Pulmozyme*® [15], *ChPL Mukolina*® [13], *ChPL Berodua*® [9], *ChPL Berodual N*® [8], *ChPL Atrodi*® [6], Milupa Cystilac® [40, 42], Fortimel Max® [31, 32], *ChPL Kreon 25 000*® [12], *ChPL Proursan*® [14] oraz *Obwieszczenia MZ z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2019 r.* [46]

7. Efekty zdrowotne

AOTMiT [4] zaleca, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

Biorąc pod uwagę wieloukładowy charakter mukowiscydozy, ocena korzyści zdrowotnych powinna obejmować wieloaspektową ocenę stanu chorego. Zgodnie z wytycznymi EMA, ze względu na występowanie w CF postępujących, obturacyjnych zmian w układzie oddechowym, w badaniach dot. skuteczności leków stosowanych w CF, pierwszorzędowy punkt końcowy powinna stanowić ocena FEV₁. FEV₁ stanowi łatwomierzalny parametr oceny funkcji płuc. Pomiar FEV₁ powinien być wystandaryzowany w celu zmniejszenia zmienności wyników. FEV₁ był krytycznie oceniany jako właściwy do oceny parametr u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, gdyż wymuszane w badaniu manewry wydechowe powodują zapaść dróg oddechowych i utrudniają odpowiednią ocenę czynności płuc. W związku z tym, do badania funkcji oddechowych, w ramach drugorzędowych punktów końcowych, może być wykonana ocena FVC i/lub FEV_{25/75} (ang. *forced expiratory volume from 25% to 75% of forced vital capacity* – natężona objętość wydechowa na poziomie od 25% do 75% FVC). **Wykazano, że tempo spadku FEV₁ koreluje z przeżyciem i jest najsilniejszym klinicznym wskaźnikiem śmiertelności, z wyraźniejszym efektem obserwowanym u chorych z niewydolnością trzustki. Ta wartość prognostyczna wzrasta z wiekiem chorego, a *plateau* osiąga w wieku 15 lat. FEV₁ jest parametrem powtarzalnym i, skorygowany o wiek i płeć, okazał się kofaktorem śmiertelności.** Punkt czasowy dla klinicznego punktu końcowego powinien pozwolić na wyciągnięcie wniosku o długoterminowej korzyści dla chorego. Dlatego EMA zaleca 6-miesięczny czas trwania badania w celu wykazania skuteczności w odniesieniu do czynności układu oddechowego (w oparciu

o powtarzane pomiary FEV1), z (ustaloną w protokole) 12-miesięczną obserwacją dotyczącą bezpieczeństwa. Wykazanie spowolnienia tempa spadku funkcji płuc wymagałoby dłuższego czasu trwania badania, jednakże wszelkie zalecenia dotyczące tego problemu są przedwczesne z powodu braku odpowiednich danych [23].

Uznaje się, że w populacji dzieci w wieku <5 lat badania funkcji oddechowych są trudne do przeprowadzenia. Jednak testy funkcji oddechowych u małych dzieci mogą być wykonywane w wyspecjalizowanych ośrodkach. U dzieci chorych na mukowiscydozę, zwiększenie oporu obwodowych dróg oddechowych w niewielkim stopniu wpływa na całkowity opór dróg oddechowych i dlatego w chorobach tych wyniki spirometrii mogą początkowo mieścić się w granicach normy. U tych chorych parametrem przewyższającym czułością pomiar FEV1 czy pomiary oporu dróg oddechowych jest LCI. LCI dobrze koreluje z wynikami tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości. Wartości referencyjne LCI u zdrowych dzieci mieszczą się w wąskim przedziale i nie różnią się znacząco w poszczególnych grupach wiekowych, nie zależą od wzrostu ani od masy ciała. Jest to bardzo korzystne w długofalowej ocenie funkcji płuc u poszczególnych chorych. Podwyższony LCI świadczy o nierównomiernej wentylacji płuc, która może wynikać zarówno z uogólnionej obturacji obwodowych dróg oddechowych, jak i zaburzeń ogniskowych [23, 63].

W celu ustalenia korzyści klinicznych w leczeniu przewlekłego zakażenia, pierwszorzędowy punkt końcowy FEV1 (lub równoważny) powinien być poparty innymi, klinicznie właściwymi punktami końcowymi, takimi jak: liczba i czas do wystąpienia zaostrzeń choroby, odsetek chorych ze zmniejszoną liczbą lub krótszym czasem do wystąpienia zaostrzeń, liczba hospitalizacji, liczba leków stosowanych dożylnie, czas hospitalizacji [23].

Jak wskazują wytyczne kliniczne ECFS 2018, wykazano że odpowiedni stan odżywienia jest silnie dodatnio skorelowany z funkcją płuc i przeżyciem u chorych na CF. U chorych na CF istotnym jest osiągnięcie prawidłowego wzrostu i masy ciała u dzieci i utrzymanie odpowiedniego stanu odżywienia w wieku dorosłym. Według wytycznych EMA, wartymi oceny punktami końcowymi są ocena przyrostu masy ciała i stanu odżywienia chorych (zmian w masie ciała i beztłuszczowej masie ciała) u dorosłych chorych na CF. W populacji pediatrycznej zalecana jest natomiast ocena parametrów antropometrycznych, tj. docelowy wzrost i masa ciała wyrażone za pomocą parametru SD (ang. *standard deviation* – odchylenie standardowe) lub *z-score* [23, 68].

W przypadku terapii, których celem jest poprawa funkcji CFTR, EMA zaleca m.in. ocenę parametrów stosowanych w diagnostyce CF, np. stężenia jonów chlorkowych w pocie.

Zasadność oceny tego parametru została potwierdzona w badaniach dot. modulatorów CFTR, wskazując że ocena jonów chlorkowych w pocie stanowi dobrze zdefiniowany biomarker funkcji CFTR [1, 23].

Mukowiscydoza jest przewlekłą chorobą związaną z niską jakością życia chorych, częściowo z powodu ciężkiego i czasochłonnego postępowania terapeutycznego. Ocena jakości życia jest ważnym punktem końcowym w badaniach długoterminowych. U chorych na CF rekomendowany jest w pełni zwalidowany kwestionariusz CFQ-R (kwestionariusz ten przeznaczony jest dla dzieci i dorosłych chorych na mukowiscydozę i ich rodziców). Wykazanie korzyści w zakresie jakości życia związanej ze zdrowiem powinno być przeprowadzone poza wykazaniem skuteczności danego leku i jako uzupełnienie do tych wyników [23].

W ramach analizy klinicznej dla lumakافتoru w skojarzeniu z iwakافتorem w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ ocena jakości życia związanej ze zdrowiem;
- ⊕ ocena funkcji płuc oceniana na podstawie FEV1 lub – w populacji pediatrycznej – LCI;
- ⊕ zaostrzenia objawów płucnych;
- ⊕ ocena stanu odżywienia i masy ciała;
- ⊕ ocena parametrów antropometrycznych (w populacji pediatrycznej);
- ⊕ ocena stężenia chlorków w pocie,
- ⊕ profil bezpieczeństwa (zgony, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniami AOTMiT [4] ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT [4] walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT [4] nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dychotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

8. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych* [4], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań* [53] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 [34].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

9. Kierunki analiz

9.1. Analiza kliniczna

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo lumakafatoru stosowanego w skojarzeniu z iwakafatorem względem najlepszego leczenia wspomagającego.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów. W ramach analizy klinicznej zostanie szczegółowo opisana metodyka przeglądu systematycznego i proces selekcji publikacji.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej* [4] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 [34].

Przegląd systematyczny będzie przeprowadzony dwuetapowo. W etapie I przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji

chorych. Natomiast w etapie II – przegląd badań pierwotnych dla ocenianej interwencji i wybranych komparatorów w populacji docelowej. Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, określonym w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bazy główne		
Populacja	Chorzy z mukowiscydozą w wieku 2 lat i starsi, z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.	Niezgodna z kryteriami włączenia.
Interwencja	Lumakافتor stosowany w skojarzeniu z iwakaftorem zgodnie z <i>ChPL Orkambi®</i> : <ul style="list-style-type: none"> ◦ dzieci w wieku 2 - 5 r.ż. i o masie ciała poniżej 14 kg – jedna saszetka zawierająca 100 mg lumakافتoru i 125 mg iwakaftoru co 12 godzin (całkowita dawka dobową 200 mg lumakافتoru/ 250 mg iwakaftoru); ◦ dzieci w wieku 2 - 5 r.ż. i o masie ciała ≥ 14 kg – jedna saszetka zawierająca 150 mg lumakافتoru i 188 mg iwakaftoru co 12 godzin (całkowita dawka dobową 300 mg lumakافتoru/ 376 mg iwakaftoru); ◦ dzieci w wieku 6-11 lat – dwie tabletki (każda tabletka zawierająca 100 mg lumakافتoru i 125 mg iwakaftoru) co 12 godzin; ◦ chorzy w wieku ≥ 12 lat – dwie tabletki (każda tabletka zawierająca 200 mg lumakافتoru i 125 mg iwakaftoru) co 12 godzin. 	Inna niż wymieniona.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez nich). Publikacje pełnotekstowe.	Opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne, badania pierwotne. Artykuły nieopublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

Źródło: opracowanie własne

Tabela 14.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bazy główne		
Populacja	Chorzy z mukowiscydozą w wieku 2 lat i starsi, z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.	Niezgodna z kryteriami włączenia.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	<p>Lumakافتor stosowany w skojarzeniu z iwakافتorem zgodnie z ChPL Orkambi®:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ dzieci w wieku 2 - 5 r.ż. i o masie ciała poniżej 14 kg – jedna saszetka zawierająca 100 mg lumakافتoru i 125 mg iwakافتoru co 12 godzin (całkowita dawka dobową 200 mg lumakافتoru/ 250 mg iwakافتoru); ◦ dzieci w wieku 2 - 5 r.ż. i o masie ciała ≥14 kg – jedna saszetka zawierająca 150 mg lumakافتoru i 188 mg iwakافتoru co 12 godzin (całkowita dawka dobową 300 mg lumakافتoru/ 376 mg iwakافتoru); ◦ dzieci w wieku 6-11 lat – dwie tabletki (każda tabletka zawierająca 100 mg lumakافتoru i 125 mg iwakافتoru) co 12 godzin; ◦ chorzy w wieku ≥12 lat – dwie tabletki (każda tabletka zawierająca 200 mg lumakافتoru i 125 mg iwakافتoru) co 12 godzin. 	Inna niż wymieniona.
Komparatory	<p>Substancje czynne, które obecnie są finansowane w Polsce w leczeniu mukowiscydozy i są stosowane w ramach najlepszego leczenia wspomagającego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • antybiotyki (szeroka gama leków, stosowanych w zależności od wykrytego patogenu); • leki mukolityczne (m.in. dornaza alfa i hipertoniczny roztwór chlorku sodu); • leki rozszerzające oskrzela (m.in. beta-2-mimetyki); • leki przeciwzapalne (m.in. niesteroidowe leki przeciwzapalne i/lub kortykosteroidy); • leki przeciwgrzybicze; • leczenie żywieniowe; • enzymy trzustkowe (u chorych z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki); • inne leki stosowane w ramach terapii powikłań i chorób współtowarzyszących w CF. <p>Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 6.</p>	Niezgodne z założonymi.
	<p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, włączone będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie, których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).</p>	n/d
	<p>Brak w przypadku badań jednoramiennych, (jeśli konieczne będzie włączenie badania jednoramiennego tj. nie zostaną odnaleziona badania z grupą kontrolną).</p>	n/d

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocena jakości życia związanej ze zdrowiem; ⊗ ocena funkcji płuc oceniana na podstawie FEV1 lub – w populacji pediatrycznej – LCI; ⊗ zaostrzenia objawów płucnych; ⊗ ocena stanu odżywienia i masy ciała; ⊗ ocena parametrów antropometrycznych (w populacji pediatrycznej); ⊗ ocena stężenia chlorków w pocie; ⊗ profil bezpieczeństwa (zgony, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane). <p>Komentarz: okres obserwacji dla poszczególnych punktów końcowych powinien być odpowiednio długi, aby umożliwić prawidłową ocenę wyniku, zgodnie z wytycznymi EMA. Do analizy nie zostaną także włączone publikacje przedstawiające dane dla zbyt krótkiego okresu obserwacji.</p>	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną, w przypadku braku takich badań – badania bez grupy kontrolnej.	Badania wtórne, opracowania poglądowe, opisy przypadków.
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną, w przypadku braku takich badań – badania bez grupy kontrolnej.	
	Badania przeprowadzone z udziałem ponad 10 chorych w grupie w przypadku badań z grupą kontrolną lub ponad 50 chorych w przypadku badań jednoramiennych.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.
	Publikacje pełnotekstowe.	Niezgodne z założonymi.

Zródło: opracowanie własne

Zgodnie z wytycznymi EMA, ze względu na występowanie w CF postępujących, obturacyjnych zmian w układzie oddechowym, w badaniach dot. skuteczności leków stosowanych w CF, pierwszorzędowy punkt końcowy powinna stanowić ocena FEV1. Wykazano, że tempo spadku FEV1 koreluje z przeżyciem i jest najsilniejszym klinicznym wskaźnikiem śmiertelności, z wyraźniejszym efektem obserwowanym u chorych z niewydolnością trzustki. Ta wartość prognostyczna wzrasta z wiekiem chorego, a plateau osiąga w wieku 15 lat. FEV1 jest parametrem powtarzalnym i, skorygowany o wiek i płeć, okazał się kofaktorem śmiertelności. W związku z powyższym, w ramach analizy klinicznej podjęta zostanie próba odnalezienia randomizowanych badań klinicznych, na podstawie których możliwe będzie wnioskowanie o skuteczności terapii na podstawie FEV1, ocenionego w stosunkowo krótkim okresie obserwacji (nie krótszym niż zalecany przez wytyczne EMA) na rzecz ekstrapolacji odległych efektów zdrowotnych w zakresie innych klinicznie istotnych punktów końcowych z punktu widzenia chorego.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [4], w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukane zostaną następujące bazy informacji medycznej: Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library. Ponadto, doniesienia naukowe dotyczące ocenianej technologii medycznej będą poszukiwane w rejestrze badań klinicznych *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹¹ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków), URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) i WHO UMC (ang. *World Health Organization Uppsala Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

Powyższe postępowanie zostanie podjęte w ramach Analizy klinicznej. Jednakże, w celu oceny dostępności badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa IWA w analizowanej populacji chorych wykonano wstępny niesystematyczny przegląd dostępnych źródeł informacji. Na podstawie *ChPL Orkambi®* [16] zidentyfikowano następujące badania kliniczne, które mogą zostać wykorzystane w dalszym toku analiz:

- ⊕ randomizowane badanie *Ratjen 2017* [50] przeprowadzone w populacji chorych w wieku 6-11 lat, porównujące LUM+IWA względem placebo (PLC);

¹¹ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

- ⊗ randomizowane badanie *TRAFFIC* i *TRANSPORT*, w którym LUM+IWA porównywano względem PLC w populacji chorych w wieku ≥ 12 lat (publikacja *Wainwright 2015* [61]);
- ⊗ randomizowane badanie *PROGRESS* (publikacja *Konstan 2017* [37]), stanowiące fazę przedłużoną badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT*;
- ⊗ eksperymentalne, jednoramienne, otwarte badanie *McNamara 2019* [40], w którym uczestniczyły dzieci chore na CF w wieku 2-5 lat, z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.

Należy podkreślić, iż wstępna analiza dostępnych źródeł informacji ma wyłącznie charakter orientacyjny. Pełen przegląd systematyczny zostanie wykonany w ramach Analizy klinicznej, która stanowi integralną część niniejszego opracowania.

9.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Orkambi® (lumakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach Programu Lekowego: leczenie mukowiscydozy lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (ICD-10 E84).

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Orkambi® względem zdefiniowanych w analizie klinicznej komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* [58] oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [53].

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY ang. *quality-adjusted life year* – liczba lat życia skorygowana jego jakością) zostanie wykorzystany model udostępniony przez Zamawiającego. W modelu dostosowane zostaną dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY).

W przypadku wykazania różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem i możliwości wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY, w analizie ekonomicznej zostanie oszacowany

inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* [58] technologię można uznać za opłacalną kosztową tylko przypadku, gdy wysokość kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość nie przewyższa progu opłacalności ustalonego w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca. W *Ustawie* nie przewidziano oddzielnego trybu dla terapii stosowanych w chorobach rzadkich i ultraradkich, pomimo faktu, że jest to podejście coraz częściej spotykane na świecie (m. in. Francja, Anglia, Szkocja, Norwegia) [38]. Również przy ocenie leku sierociego brana jest pod uwagę efektywność kosztowa interpretowana w pojęciu utylitarnym, które stanowi główną barierę uniemożliwiającą uzyskanie pozytywnej decyzji refundacyjnej. W analizie ekonomicznej podkreślona zostanie konieczność odstąpienia od takiego podejścia na rzecz podejścia egalitarnego. Podkreślona zostanie także potrzeba przedstawienia analizy ekonomicznej ukierunkowanej na uzasadnienia ceny leku oraz wskazanie na konieczność odniesienia się do zasad solidarności społecznej oraz zaspokojenia największych potrzeb zdrowotnych przy podejmowaniu decyzji refundacyjnej dla technologii wnioskowanej. W tym miejscu koniecznie należy przypomnieć, że od lat trwa dyskusja na temat tego, jak powinna wyglądać analiza ekonomiczna dla leków stosowanych w bardzo ograniczonej populacji chorych. Nikt nie ma wątpliwości, że zastosowanie klasycznej oceny opłacalności stosowania takich leków mija się z celem stając się barierą w dostępie chorych do nowoczesnych terapii. Projekt nowelizacji ustawy refundacyjnej (która jeszcze nie weszła w życie) przewidywał szczególne traktowanie takich leków. Niestety chorzy z chorobami rzadkimi wciąż mają nikłe szanse na dostęp do nowoczesnych, ale przede wszystkim terapii o udowodnionej skuteczności. W analizie ekonomicznej zostanie przedstawiona propozycja Podmiotu odpowiedzialnego wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka. Na tej mocy Podmiot zobowiąże się od obniżenia kosztów terapii w sposób, który zachęci płatnika do podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej. Wydaje się jednak, że ciężar leczenia chorych nie może spadać wyłącznie na producenta leku. Należy mieć na uwadze, iż *Ustawa o refundacji* została wprowadzona w życie, kiedy Polska należała do grona gospodarek rozwijających się i w owym czasie ograniczony dostęp do kosztownych terapii mógł być uzasadniony. Obecnie, kiedy Polska należy już do elitarnego grona krajów

rozwinętych, chorzy z chorobami rzadkimi mają prawo domagać się dostępu do leków, które są powszechnie dostępne w innych krajach UE, a których poziom rozwoju gospodarczego jest wciąż na niższym poziomie.

9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Orkambi® (lumakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR, finansowanego w Wykazie leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach Programu Lekowego: leczenie mukowiscydozy lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (ICD-10 E84).

Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Orkambi® nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek ten będzie stosowany w rozważanym wskazaniu i będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej. Koszty technologii wnioskowanej zostaną przedstawione z uwzględnieniem zaproponowanego przez Podmiot odpowiedzialny instrumentu dzielenia ryzyka, który wpłynie na obniżenie wydatków jakie zostaną poniesione przez płatnika publicznego.

Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem w przedstawionym wskazaniu.

<p>[Redacted text]</p>		<p>[Redacted text]</p>
------------------------	--	------------------------

10.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ*

Tabela 15.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ*

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i> w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 6

Źródło: opracowanie własne

11. Spis tabel

Tabela 1. Klasy mutacji genu CFTR	20
Tabela 2. Objawy kliniczne występujące w momencie rozpoznania mukowiscydozy u chorych nieobjętych CF NBS według wieku i częstości występowania	21
Tabela 3. Interpretacja wyników testów potowych wykonanych metodą ilościowej jontoforezy pilokarpinowej.....	23
Tabela 4. Przyczyny fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych wyników testów potowych.....	23
Tabela 5. Kryteria diagnostyczne CF	25
Tabela 6. Zakres fenotypów klinicznych związanych z 2 mutacjami w genie CFTR	26
Tabela 7. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia mukowiscydozy oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce	39
Tabela 8. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT dla opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu mukowiscydozy	55
Tabela 9. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla lumakaftoru podawanego w skojarzeniu z iwakaftorem w leczeniu chorych z mukowiscydozą, wydanych przez zagraniczne organizacje.....	69
Tabela 10. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące leku Orkambi®	74
Tabela 11. Charakterystyka produktu leczniczego Orkambi®	77
Tabela 12. Charakterystyka komparatorów	86
Tabela 13. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I.....	101
Tabela 14. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II.....	101

Tabela 15. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem*

MZ110

12. Bibliografia

1. Accurso F. J., Van Goor F., Zha J. i in., *Sweat Chloride as A Biomarker of CFTR Activity: Proof of Concept and Ivacaftor Clinical Trial Data*, J Cyst Fibros. 2014, 13 (2): 139-147
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Orkambi (lumakافتor+iwakافتor) we wskazaniu: mukowiscydoza – mutacja homozygotyczna F508del Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację, Nr: OT.4311.31.2018*, Warszawa, 24 października 2018 r., 1-45
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 13/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 15 marca 2010 r. w sprawie kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie samoistnej płamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego romiplostym (Nplate®) w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego*, 2010, 1-2
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0*, Warszawa 2016
5. Buzzetti R., Alicandro G., Minicucci L. i in., *Validation of a predictive survival model in Italian patients with cystic fibrosis*, Journal of Cystic Fibrosis 2012, 11: 24-29
6. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Atrodil®*
7. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Azibiot®*
8. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Berodual N®*
9. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Berodual®*
10. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Bramitob®*
11. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Colistin TZF®*
12. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Kreon 25000®*
13. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Mukolina®*
14. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Proursan®*
15. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Pulmozyme®*

-
16. *Charakterytyka Produktu Leczniczego Orkambi®*,
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orkambi-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 07.02.2019 r.)
17. Cofta S., *Living better and longer with cystic fibrosis* (tłum. *Życ lepiej i dłużej z mukowiscydozą*), *Adv Respir Med* 2016, 84: 307-309
18. Cystic Fibrosis Mutation Database, *CFMDB Statistics*,
<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/StatisticsPage.html> (data dostępu 07.01.2019 r.)
19. Dane z polskich ośrodków leczenia mukowiscydozy – *materiały od Zamawiającego*
20. *European Cystic Fibrosis Society Patient Registry*, 2017, <https://www.ecfs.eu/ecfspr> (data dostępu: 07. 01.2019 r.)
21. European Medicines Agency, *Assessment report Kalydeco® (ivacaftor)*, *EMA/473279/2012*, 2012
22. European Medicines Agency, *Committee for medicinal products for human use (CHMP) Draft agenda for the meeting on 25-28 June 2018*, *EMA/CHMP/424087/2018*, 2018
23. European Medicines Agency, *Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Cystic Fibrosis*, *EMA/CHMP/EWP/9147/2008-corr*, 2009
24. European Medicines Agency, *Orkambi®, Orphan designation*, *EU/3/14/1333*, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2014/09/human_orphan_001393.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b (data dostępu: 07. 01.2019 r.)
25. European Medicines Agency, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Draft agenda for the meeting on 11-14 June 2018*, *EMA/PRAC/395628/2018*, 2018
26. European Medicines Agency, *Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. Orkambi® (lumakافتor / iwakافتor)*, *EMA/801735/2017*, *EMA/H/C/003954*, 2017
27. Farrell P. M., *The prevalence of cystic fibrosis in the European Union*, *Journal of Cystic Fibrosis* 2008, 7: 450-453
28. Farrell, P. M., Rosenstein B. J., White T. B. i in., *Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborns through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report*, *Pediatr* 2008, 153: 4-14
-

29. FDA Approves Vertex's Symdeko to Treat CF Patients 12 and Older, Lung Disease News, 2018, <https://lungdiseaseneews.com/2018/02/14/fda-approves-symdeko-to-treat-cystic-fibrosis-patients-12-and-older/> (data dostępu: 07. 01.2019 r.)
30. Food and Drug Administration, *Drug Trials Snapshots*, <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/ucm412998.htm> (data dostępu: 07. 01.2019 r.)
31. Fortimel Max®, Medycyna praktyczna, <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=15053> (data dostępu 07. 01.2019 r.)
32. Fortimel Max®, Nutricia, <https://nutriciamedyczna.pl/produkt/fortimel-max> (data dostępu: 07. 01.2019 r.)
33. Goss C. H., Newsom S. A., Schildcrout J. S. i in., *Effect of Ambient Air Pollution on Pulmonary Exacerbations and Lung Function in Cystic Fibrosis*, Am J Respir Crit Care Med 2004, 169: 816-821
34. Higgins J. P. T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu: 13.01.2019 r.)
35. *Ilu chorych z mukowiscydozą żyje w Polsce?*, Oddech życia, 2018, <https://oddechzycia.pl/ufaq/jak-czesta-jest-mukowiscydoza-ilu-chorych-zyje-w-polsce/> (data dostępu: 13.01.2019 r.)
36. ISB Zdrowie, *W Polsce brakuje Centrów Leczenia Mukowiscydozy, 12 września 2018*, <http://www.isbdzrowie.pl/2018/09/w-polsce-brakuje-centrow-leczenia-mukowiscydozy/> (data dostępu: 06.01.2019 r.)
37. Konstan M. W., McKone E. F., Moss R. B. i in., *Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis Homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study*, Lancet Respir Med 2017, 5 (2): 107-118
38. Libura M., Władysiuk M., Małowicka M. i in., *Choroby rzadkie w Polsce. Stan obecny i perspektywy*, Warszawa, styczeń 2016
39. Liou T. G., Adler F. R., FitzSimmons S. C. i in., *Predictive 5-Year Survivorship Model of Cystic Fibrosis*, Am J Epidemiol 2001, 153 (4): 345-352

40. McNamara J., McColley S., Marigowda G. i in., *Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacaftor combination therapy in children aged 2-5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: an open-label phase 3 study*, Lancet Respir Med. 2019, S2213-2600 (18) 30460-0
41. *Milupa cystilac*®, Medycyna praktyczna, <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=7573> (data dostępu 13.01.2019 r.)
42. *Milupa cystilac*®, Nutricia, <https://nutriciamedyczna.pl/produkt/milupa-cystilac> (data dostępu: 13.01.2019 r.)
43. *Monitorowanie mukowiscydozy*, Mukowiscydoza, http://www.mukowiscydoza.net.pl/monitorowanie_mukowiscydozy.php (data dostępu 13.01.2019 r.)
44. Montgomery G. S., Howenstine M., *Mukowiscydoza*, *Pediatrics po Dyplomie* 2010, 14 (6): 28-36
45. *Mukowiscydoza*, *Medycyna Praktyczna*, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.9>. (data dostępu 13.01.2019 r.)
46. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2019 r.*
47. *Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 16 kwietnia 2018 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej*
48. Polskie Towarzystwo Walki z Mukowiscydozą, dane od Zamawiającego
49. Popiel A., Alkiewicz J., *Mukowiscydoza – wybrane problemy diagnostyczne*, *Borgis – Nowa Pediatrya* 2000, 5: 28-34
50. Ratjen F., Hug C., Marigowda G. i in., *Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis Homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial*, Lancet Respir Med 2017, 5 (7): 557-567
51. *Refundacja Orkambi® w Polsce – leku na mukowiscydozę*, *Petycje online*, https://www.petycjeonline.com/refundacja_orkambi_w_polsce_-_leku_na_mukowiscydoz (data dostępu: 13.01.2019 r.)

52. *Rokowanie w mukowiscydozie*, Mukowiscydoza, 2012, http://www.mukowiscydoza.net.pl/rokowanie_mukowiscydozy.php (data dostępu: 13.01.2019 r.)
53. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
54. Sands D., Walicka-Serzysko K., Doniec Z. i in., *ReKOMendacje Postępowania w mukowiscydozie (cystic fibrosis; CF) dla lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej – KOMPAS CF – część 1*, *Pediatrics polska* 2017, 92: 431-445
55. Sands D., Walicka-Serzysko K., Doniec Z. i in., *ReKOMendacje Postępowania w mukowiscydozie (cystic fibrosis; CF) dla lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej – KOMPAS CF – część 2*, *Pediatrics polska* 2017: 1-13
56. Stężowska-Kubiak S., *Charakterystyka epidemiologiczno-kliniczna Polskiej populacji chorych na mukowiscydozę. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych*, Poznań 2011
57. Szablewski L., Masewicz M., Grytner-Zięcina B., *Zaburzenia metabolizmu powodowane mutacjami i rola diety jako terapii. II. Mukowiscydoza*, *Borgis – Nowa Pediatrics* 2007, 1: 18-26
58. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
59. Vertex Pharmaceuticals Incorporated, *FDA Approves ORKAMBI® (lumacaftor/ivacaftor) as First Medicine to Treat the Underlying Cause of Cystic Fibrosis for Children Ages 2-5 Years with Most Common Form of the Disease*, 2018, <https://investors.vrtx.com/news-releases/news-release-details/fda-approves-orkambir-lumacaftorivacaftor-first-medicine-treat> (data dostępu: 13.01.2019 r.)
60. Vertex Pharmaceuticals Incorporated, *Orkambi®, lumacaftor/ivacaftor*, 2018 https://www.orkambihcp.com/assets/files/ORKAMBI_Clinical_Brochure.pdf (data dostępu: 13.01.2019 r.)
61. Wainwright C. E., Elborn J. S., Ramsey B. W. i in., *Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR*, *N Engl J Med.* 2015, 373 (3): 220-231

62. Walkowiak J., Pogorzelski A., Sands D. i in., *Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy 2009 Poznań – Warszawa – Rzeszów*, Standardy medyczne/pediatria 2009, 6: 352-378
63. Wojsyk-Banaszak I., Bręborowicz A., *Metody badań czynnościowych układu oddechowego u dzieci w wieku przedszkolnym*, Pneumonol. Alergol. Pol. 2010, 78 (3): 216-223
64. Załącznik nr 6 do zarządzenia nr 15/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2014 r., Załącznik nr 7 do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012
65. Zarządzenie Nr 17/2007 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 kwietnia 2007 r. w sprawie zasad wdrażania terapeutycznych programów zdrowotnych finansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia
66. *Zasady Diagnostyki Molekularnej*, Muko.med, Serwis mukowiscydoza, 2005, <https://muko.pl/poradnik/genetyka/zasady-diagnostyki-molekularnej/> (data dostępu 13.01.2019 r.)
67. Zubrzycka R., *Uszkodzony gen: o problemach osób z mukowiscydozą i ich rodzin*, Niepełnosprawność 2014, 15: 140-150

Wytyczne i rekomendacje

Wytyczne

68. Castellani C., Duff A. J. A., Bell S. C. i in., *ECFS best practice guidelines: the 2018 revision*, Journal of Cystic Fibrosis 2018, 17: 153-178
69. Mogayzel P. J., Naureckas E. T., Robinson K. A. i in., *Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines Chronic Medications for Maintenance of Lung Health*, Am J Respir Crit Care Med 2013, 187 (7): 680-689
70. National Institute for Health and Care Excellence, *Cystic fibrosis, Quality standard, qs168*, 2018
71. National Institute for Health and Care Excellence, *Cystic fibrosis: diagnosis and management NICE guideline, Ng78*, 2017
72. National Institute for Health and Care Excellence, *Lumacaftor–ivacaftor for treating cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation, Ta398*, 2016
73. National Institute for Health and Care Excellence, *Tezacaftor and ivacaftor combination therapy for treating cystic fibrosis with the F508del mutation*, 2018, <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10277> (data dostępu: 03.01.2019 r.)

74. Ren C. L., Morgan R. L., Oermann C. i in., *Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guidelines Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy in Patients with Cystic Fibrosis*, Ann Am Thorac Soc 2018, 15 (3): 271-280
75. Royal Brompton and Harefield Hospital NHS, *Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis*. Royal Brompton Hospital, 2017
76. Sands D., Walicka-Serzysko K., Doniec Z. i in., *ReKOMendacje Postępowania w mukowiscydozie (cystic fibrosis; CF) dla lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej – KOMPAS CF – część 1*, *Pediatrics polska* 2017, 92: 431-445
77. Sands D., Walicka-Serzysko K., Doniec Z. i in., *ReKOMendacje Postępowania w mukowiscydozie (cystic fibrosis; CF) dla lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej – KOMPAS CF – część 2*, *Pediatrics polska* 2017: 1-13
78. Walkowiak J., Pogorzelski A., Sands D. i in., *Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy 2009 Poznań – Warszawa – Rzeszów*, *Standardy medyczne/pediatrics* 2009, 6: 352-378

Rekomendacje polskie

79. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 29 maja 2017 r. w sprawie taryf świadczeń gwarantowanych z zakresu świadczeń wysokospecjalistycznych*, 2017, 1-2
80. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 17/2017 z dnia 23 stycznia 2017 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną azithromycinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego*, 2017, 1-8
81. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 284/2016 z dnia 19 września 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne fenoterolum + ipratropii bromidum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego*, 2016, 1-4
82. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 285/2016 z dnia 19 września 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną, ipratropii bromidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego*, 2016, 1-5

83. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 6/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną azithromycinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego*, 2015, 1-6
84. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 269/2014 z dnia 15 września 2014 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną ipratropii bromidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego*, 2014, 1-2
85. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 268/2014 z dnia 15 września 2014 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną fenoterolum + ipratropii bromidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego*, 2014, 1-2
86. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 18/2013 z dnia 4 lutego 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w gastroenterologii, angiologii, reumatologii oraz w leczeniu mukowiscydozy, wymienionych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-13099-133/BRB/13 w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego*, 2013, 1-8
87. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 317/2013 z dnia 25 listopada 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: fenoterolum + ipratropii bromidum oraz ipratropii bromidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego*, 2013, 1-9
88. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 365/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azytromycyna, karbocysteina w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego*, 2013, 1-8
89. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 247/2012 w sprawie świadczenia wysokospecjalistycznego nr 3 "przeszczepienie płuc"*

- dotycząca zmiany finansowania przeszczepienia obu płuc u dorosłych i dzieci z mukowiscydozą (...), 2012, 1-5
90. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Orkambi (lumacaftorum ivacaftorum) tabletki 200 mg 125 mg*, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4881-086-2016-zlc> (data dostępu: 03.01.2019 r.)
91. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 105/2018 z dnia 9 listopada 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Orkambi (lumakafator+iwakafator) we wskazaniu: mukowiscydoza – mutacja homozygotyczna F508del*, 2018, 1-14
92. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Colobreathe, kolistymetat sodowy, proszek do inhalacji, kapsułki twarde, 1 662 500 j.m. 56 kapsułek twardych oraz 1 inhalator proszek, cały zakres wskazań zarejestrowanych na dzień wydania decyzji tj. leczenie przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku 6 lat i powyżej*, 2015, 1-10
93. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 54/2015 z dnia 22 czerwca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Kalydeco; iwacaftor; tabl. powł.; 150 mg; 56 tabl., w ramach programu lekowego "Leczenie iwakaftorem mukowiscydozy ICD-10 E84"*, 2015, 1-16
94. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 83/2013 z dnia 8 lipca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Bramitob (tobramycyna) płyn do inhalacji z nebulizatora, 300 mg, 56 poj. 4 ml, kod EAN:5909990045976, we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych Pseudomonas aeruginosa u chorych z mukowiscydozą w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E84)”*, 2013, 1-8
95. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko nr 65/18/2008 z dnia 28 listopada 2008 r. w sprawie finansowania tobramycyny (Bramitob®) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat i powyżej*, 2008, 1-3
96. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 22/7/2010 dnia 29 marca 2010 r. w sprawie zasadności finansowania preparatu tobramycinum (Bramitob®) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez*

Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat i powyżej, w ramach wykazu leków refundowanych, 2010, 1-2

97. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Tobramycyna (Bramitob®) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat i powyżej*, http://www.aotm.gov.pl/pliki/rada./uchwala_rk_aotm_27_08_2008_tobramycyna_Bramitob.pdf (data dostępu: 03.01.2019 r.)

Rekomendacje zagraniczne

98. All Wales Medicines Strategy Group, *Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®)*, Reference No. 2734
99. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, *CADTH COMMON DRUG REVIEW CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation, Lumacaftor/Ivacaftor*, October 2018
100. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, *Final Recommendation Lumacaftor / Ivacaftor (Orkambi® — Vertex Pharmaceuticals [Canada] Inc.)*, 2016, 1-9
101. Haute Autorité de Santé, *Brief Summary Of The Transparency Committee Opinion Orkambi® (Lumacaftor / Ivacaftor)*, June 2016, 1-2
102. Haute Autorité de Santé, *Commission De La Transparence Orkambi 100 mg/125 mg, comprimé pelliculé*, 5 décembre 2018, 1-23
103. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, *IQWiG-Berichte – Nr. 643, Lumacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose) – Addendum zum Auftrag A18-08, Auftrag: A18-39; Version: 1.0., 10.07.2018*, 1-15
104. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, *IQWiG-Berichte – Nr. 372, Lumacaftor / Ivacaftor – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V, Auftrag: G15-14, Version: 1.0., 01.03.2016*, 1-15
105. National Institute for Health and Care Excellence, *Lumacaftor–ivacaftor for treating cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation, Technology appraisal guidance*, 27 July 2016, 1-49
106. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *Public Summary Document – July 2018 PBAC Meeting, LUMACAFOTOR WITH IVACAFTOR Tablet containing lumacaftor 200 mg with ivacaftor 125 mg, Orkambi®, Vertex Pharmaceuticals (Australia) Pty Ltd*
107. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *Public Summary Document – July 2018 PBAC Meeting 15.08 LUMACAFOTOR with IVACAFTOR, Tablet containing lumacaftor 100 mg with ivacaftor 125 mg, Orkambi®, Vertex Pharmaceuticals (Australia) Pty Ltd*

-
108. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *Public Summary Document Lumacaftor And Ivacaftor Tablet containing lumacaftor 200 mg with ivacaftor 125 mg, Orkambi®*, 2017, 1-35
 109. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *Public Summary Document Lumacaftor And Ivacaftor Tablet containing lumacaftor 200 mg with ivacaftor 125 mg, Orkambi®*, March 2016, 1-19
 110. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *Public Summary Document Lumacaftor And Ivacaftor Tablet containing lumacaftor 200 mg with ivacaftor 125 mg, Orkambi®*, November 2016, 1-14
 111. Scottish Medicines Consortium, *lumacaftor 200mg, ivacaftor 125 mg film-coated tablet (Orkambi®)*, SMC No. (1136/16), 2016, 1-12
-