

denzity, rovněž pokles rizika recidivujících pankreatitid u pankreaticky sufficentních osob.

Samostatnou kapitolou je reprodukční problematika u žen s CF. Na modulátorové léčbě pozorujeme více gravidit než v minulosti. Důvodem je lepší stav plicních funkcí a výživy, snadnější otěhotnění při méně vazkém cervikálním hleny a rovněž méně obav o zdravotní stav v budoucnu. Modulátory CFTR proteinu přestupují přes placentu a do mateřského mléka. Ke zhodnocení bezpečnosti modulátorové léčby pro plod a kojení děti není dostatek dat, nicméně studie na zvířecím modelu a dosavadní klinické zkušenosti závažnější rizika nenaznačují. Vzácně byl popsán rozvoj katarakty u malých dětí s CF na modulátorové léčbě a u kojenných novorozenců matek na modulátorové léčbě. Obdobná situace je známá ze zvířecího modelu. U kojenných dětí byl rovněž pozorován vzestup transamináz, a je u nich tedy třeba kontrolovat jaterní testy (23, 24).

Výhled do budoucna

27. 2. 2025 přijal Výbor pro humánní léčivé přípravky EMA pozitivní stanovisko k rozšíření indikací kombinace ETI na všechny mutace genu *CFTR* s výjimkou mutací třídy I pro nemocné CF ve věku 2 a více let.

Lze předpokládat, že EMA toto stanovisko potvrdí, a že i v EU dojde k rozšíření indikačních kritérií kombinace ETI i na non-F508del ETI-responzivní mutace. Dále lze očekávat, že i v EU bude v blízké době schválena ke klinickému použití kombinace VTD. Pro nemocné s třídou I mutací genu *CFTR* jsou ve vývoji inhalační preparáty obsahující mRNA genu *CFTR*, aktuálně probíhají tři studie klinického hodnocení léků fáze II (25).

Nutno ještě zmínit vysokou cenu léčivých přípravků modulátorů *CFTR* proteinu. V ČR má úhradu Kaftrio™ (www.sukl.gov.cz), u ostatních modulátorů je třeba žádat revizní lékaře o úhradu cestou § 16. V ekonomicky méně rozvinutých zemích však nemocní CF tuto možnost nemají. Tento nerovný přístup k léčbě i vysoká cena jsou často předmětem kritiky.

Závěr

Modulátorová léčba CF znamená revoluční změnu v péči o toto onemocnění, zásadně zlepšuje klinický stav nemocných, jejich kvalitu života i prognózu, a to s minimem nežádoucích účinků. Hlavní nevýhodou modulátorové léčby je její vysoká cena.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016; 388(10059):2519-2531.
2. Fila L. Cystická fibróza dospělých. *Vnitř Lék*. 2017; 63(11):834-842.
3. Křenková P, Piskáčková T, Holubová A et al. Distribution of CFTR mutations in the Czech population: positive impact of integrated clinical and laboratory expertise, detection of novel/de novo alleles and relevance for related/derived populations. *J Cyst Fibros*. 2013; 12(5):532-7.
4. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: Shedding Light on Precision Medicine for Cystic Fibrosis. *Front Pharmacol*. 2016; 7:275.
5. Sondo E, Cresta F, Pastorino C et al. The L467F-F508del Complex Allele Hampers Pharmacological Rescue of Mutant CFTR by Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Patients: The Value of the Ex Vivo Nasal Epithelial Model to Address Non-Responders to CFTR-Modulating Drugs. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(6):3175.
6. Veit G, Avramescu RG, Chiang AN et al. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. *Mol Biol Cell*. 2016; 27(3):424-33.
7. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine. *Front Pharmacol*. 2020; 10:1662.
8. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG et al; VX08-770-102 Study Group. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011; 365(18):1663-72.
9. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015; 373(18):1783-4.
10. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med*. 2017; 377(21):2013-2023.
11. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 2017; 377(21):2024-2035.
12. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P et al; VX17-445-102 Study Group. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019; 381(19):1809-1819.
13. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG et al; VX17-445-103 Trial Group. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 394(10212):1940-1948.
14. Barry PJ, Mall MA, Álvarez A et al; VX18-445-104 Study Group. Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del-Gating and -Residual Function Genotypes. *N Engl J Med*. 2021; 385(9):815-825.
15. Keating C, Yonker LM, Vermeulen F et al; VX20-121-102 Study Group; VX20-121-103 Study Group. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor versus elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years and older (SKYLINE Trials VX20-121-102 and VX20-121-103): results from two randomised, active-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2025; 13(3):256-271.
16. Kalydeco. Souhrn údajů o přípravku. [cit. 24-03-2025]. Dostupné na: <https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0185304>
17. Orkambi. Souhrn údajů o přípravku. [cit. 24-03-2025]. Dostupné na: <https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0209045>
18. Symkevi. Souhrn údajů o přípravku. [cit. 24-03-2025]. Dostupné na: <https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0238237>
19. Kaftrio. Souhrn údajů o přípravku. [cit. 24-03-2025]. Dostupné na: <https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0249859>
20. Alyftrek. Highlights of prescribing information. [cit. 24-03-2025]. Available from: <https://pi.vrtx.com/files/uspi_vanzacaftor_tezacaftor_deutivacaftor.pdf>
21. Gramegna A, Contarini M, Aliberti S et al. From Ivacaftor to Triple Combination: A Systematic Review of Efficacy and Safety of CFTR Modulators in People with Cystic Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(16):5882.
22. Lupas D, Chou FY, Hakani MAA et al. The clinical effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) for people with CF without a F508del variant: A systematic review and meta-analysis. *J Cyst Fibros*. 2024; 23(5):950-958.
23. Grasmann H, Ratjen F. Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 2023; 389(18):1693-1707.
24. Regard L, Martin C, Da Silva J, Burgel PR. CFTR Modulators: Current Status and Evolving Knowledge. *Semin Respir Crit Care Med*. 2023; 44(2):186-195.
25. Kaftrio. Summary of opinion (post authorization). [cit. 24-03-2025]. Available from: <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/variation/kaftrio-0>>