



**BRAMITOB[®] (TOBRAMYCYNA)
W LECZENIU PRZEWLEKŁYCH ZAKAŻEŃ
PŁUC WYWOŁANYCH PRZEZ
PSEUDOMONAS AERUGINOSA
U CHORYCH Z MUKOWISCYDOZĄ**

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 1.2

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 022 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Autorzy:

████████████████████
████████████████████

Warszawa, 22 maja 2013 r.

[Redacted text block]

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	7
1. Cel analizy	11
2. Metodyka analizy	11
3. Problem zdrowotny – mukowiscydoza	12
3.1. Populacja docelowa	12
3.2. Definicja i klasyfikacja	12
3.3. Epidemiologia	13
3.4. Etiologia i czynniki ryzyka	14
3.5. Patomechanizm	17
3.6. Objawy	20
3.7. Rozpoznanie	22
3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze	23
3.9. Leczenie	24
3.9.1. Wytyczne i rekomendacje międzynarodowe	27
3.9.2. Wytyczne i rekomendacje polskie	32
3.9.3. Aktualna praktyka kliniczna – <i>Program lekowy leczenia przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą</i>	37
4. Interwencja – tobramycyna	38
4.1. Działanie leku	39
4.2. Zarejestrowane wskazanie	39

4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania	39
4.4. Działania niepożądane	40
4.5. Inne preparaty z tobramycyną dostępne w Polsce i refundowane	41
5. Wybór i charakterystyka potencjalnych komparatorów.....	41
5.1. Komparator [REDACTED]	42
[REDACTED] [REDACTED]	43
[REDACTED] [REDACTED]	43
[REDACTED] [REDACTED]	44
[REDACTED] [REDACTED]	44
[REDACTED] [REDACTED]	44
6. Analiza systemu refundacji.....	45
6.1. Sposób finansowania tobramycyny (Bramitob [®])	45
6.2. Sposób finansowania komparatora [REDACTED]	47
7. Wstępny przegląd niesystematyczny	48
8. Proponowane kierunki analityczne i zakres analiz	49
8.1. Analiza kliniczna	49
8.2. Analiza ekonomiczna	51
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	52
9. Załączniki.....	55
9.1. Spis tabel	55
9.2. Spis rysunków.....	55



Bramitob® (tobramycyna) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą – analiza problemu decyzyjnego

10. Bibliografia 56

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
CF	ang. <i>cystic fibrosis</i> - mukowiscydoza
CFTR	ang. <i>cystic fibrosis transmembrane regulator</i> - transbłonowy regulator mukowiscydozy
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> - kwas deoksyrybonukleinowy
FEV ₁	ang. <i>forced expiratory volume in 1. second</i> - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
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 Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IRT	immunoreaktywna tripsyna
j.m.	jednostki międzynarodowe
mg	miligram
MIC	ang. <i>minimal inhibitory concentration</i> – minimalne stężenie hamujące
ml	mililitr
mmol	milimol
MRSA	ang. <i>methicillin resistant Staphylococcus aureus</i> – szczepy <i>Staphylococcus aureus</i> odporne na metycylinę
NZF	Narodowy Fundusz Zdrowia
PEP	ang. <i>positive expiratory pressure</i> – dodatnie ciśnienie wydechowe
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – lata życia skorygowane o jakość
RTG	badanie radiologiczne
USG	badanie ultrasonograficzne

Streszczenie

CEL

Celem raportu HTA (ang. *health technology assessment* – ocena technologii medycznych) jest określenie zasadności zmiany kryteriów kwalifikacji chorych do *Programu lekowego leczenia przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u świadczeniobiorców z mukowiscydozą* poprzez usunięcie kryterium dotyczącego możliwości stosowania tobramycyny (Bramitob[®]) jedynie u chorych, u których stwierdzono oporność lub nietolerancję na kolistynę.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie i przedstawienie problemu zdrowotnego; określenie praktyki klinicznej leczenia przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą na podstawie światowych oraz polskich wytycznych i standardów postępowania; wybranie i opisanie potencjalnych komparatorów dla ocenianej technologii medycznej oraz ustalenie kierunków analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej wraz z analizą racjonalizacyjną, w przypadku wykazania wzrostu kosztów w perspektywie płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) związanych ze zmianą kryteriów kwalifikacji chorych do *Programu lekowego leczenia przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u świadczeniobiorców z mukowiscydozą*.

METODYKA

Analiza problemu decyzyjnego została wykonana w oparciu o możliwie najszerszy zbiór danych zebranych z następujących źródeł: zasoby Internetu, w tym elektroniczne bazy informacji medycznej, literatura fachowa, wytyczne, zalecenia postępowania i polska praktyka kliniczna.

Dokonano przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministra Zdrowia, Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia i Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych.

Przeanalizowano zasady refundacji leków stosowanych w przewlekłych zakażeniach płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą.

WYNIKI I WNIOSKI

W niniejszej analizie populację docelową dla tobramycyny stanowią chorzy z mukowiscydozą w wieku od 6 lat z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa*.

Na podstawie światowych i polskich wytycznych leczenia oraz aktualnej praktyki klinicznej stwierdzono, że potencjalną interwencją odpowiednią do porównania z tobramycyną jest ██████████

Po wykonaniu wstępnego przeglądu niesystematycznego stwierdzono, że tobramycyna jest skuteczniejsza od ██████████. Ponadto, terapie te nie różnią się profilem bezpieczeństwa. Po 4-tygodniowym cyklu leczenia w obu grupach nie zaobserwowano wystąpienia silnie lekoopornych szczepów bakterii. Należy jednak podkreślić, że powyższe wnioski pochodzą z badania ██████████, w którym okres obserwacji wynosił jedynie 8 tygodni (w tym trwający 4 tygodnie okres leczenia, po którym przeprowadzano ocenę części punktów końcowych). Z kolei w drugim odnalezionym badaniu: ██████████ trwającym 5 miesięcy i będącym kontynuacją pierwszego badania potwierdzono lepszą skuteczność tobramycyny. Jednak w badaniu tym uczestniczyło jedynie 21 chorych. Powyższe wnioski zostaną potwierdzone po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy klinicznej.

Analiza ekonomiczna zostanie sporządzona w oparciu o wyniki przeglądu systematycznego. W analizie tej wykonana zostanie ocena kosztów, wynikających ze zużycia zasobów związanych z leczeniem chorych z mukowiscydozą w wieku od 6 lat z zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa*. Ocena oraz porównanie opłacalności stosowania tobramycyny i ██████████ zostanie prawdopodobnie przeprowadzona techniką analityczną kosztów-użyteczności. Istnieje tym samym duże prawdopodobieństwo możliwości przedstawienia wyniku opłacalności jako kosztu za QALY (ang. *quality-adjusted life year* – lata życia

skorygowane o jakość), co stanowi o wypełnieniu wymagania formalnego w tym zakresie, zawartego w *Rozporządzeniu 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.*

Analiza ekonomiczna przeprowadzona zostanie z perspektywy poszerzonej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z *Ustawą z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy (pacjenta) oraz jedynie z perspektywy płatnika publicznego.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie następstw finansowych, etycznych i społecznych dla płatnika związanych z zmianą kryteriów kwalifikacji chorych do *Programu lekowego leczenia przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u świadczeniobiorców z mukowiscydozą* poprzez usunięcie kryterium dotyczącego możliwości stosowania tobramycyny (Bramitob[®]) jedynie u chorych, u których stwierdzono oporność lub nietolerancję na kolistynę. Horyzont czasowy analizy będzie obejmował 2 lata, zgodnie z Wytycznymi AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce), oraz treścią art. 11 ust. 3 pkt. 3 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, który nakazuje wydać pierwszą decyzję refundacyjną na okres dwóch lat.

W przypadku wykazania wzrostu kosztów w perspektywie płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) związanych ze zmianą kryteriów kwalifikacji chorych do *Programu lekowego leczenia przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa*



Bramitob® (tobramycyna) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą – analiza problemu decyzyjnego

u świadczeniobiorców z mukowiscydozą zostanie wykonana dodatkowo analiza racjonalizacyjna.

1. Cel analizy

Problemem decyzyjnym rozważanym w raporcie HTA (ang. *health technology assessment* – ocena technologii medycznych) jest określenie zasadności zmiany kryteriów kwalifikacji chorych do *Programu lekowego leczenia przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u świadczeniobiorców z mukowiscydozą* poprzez usunięcie kryterium dotyczącego możliwości stosowania tobramycyny (Bramitob®) jedynie u chorych, u których stwierdzono oporność lub nietolerancję na kolistynę.

W ramach analizy problemu decyzyjnego zostanie/ą:

- przedstawiony problem zdrowotny;
- określona praktyka kliniczna leczenia przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą na podstawie światowych i polskich wytycznych, rekomendacji;
- wybrane i opisane potencjalne komparatory dla ocenianej technologii medycznej;
- ustalone kierunki analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej wraz z analizą racjonalizacyjną, w przypadku wykazania wzrostu kosztów w perspektywie płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) związanych ze zmianą kryteriów kwalifikacji chorych do *Programu lekowego leczenia przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u świadczeniobiorców z mukowiscydozą*.

2. Metodyka analizy

W celu pełnego przedstawienia analizy problemu decyzyjnego przeprowadzono czułe wyszukiwanie informacji, wytycznych i standardów leczenia przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą, wykorzystując wyszukiwarki internetowe, bazy informacji

medycznej, podręczniki oraz strony internetowe organizacji i towarzystw zajmujących się omawianym problemem. Odnaleziono szczegółowe opracowania, charakterystyki produktów leczniczych, dane epidemiologiczne i zasady postępowania.

Dokonano przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministra Zdrowia, Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia i Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych. Przeanalizowano zasady refundacji leków stosowanych w przewlekłych zakażeniach płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą.

3. Problem zdrowotny – mukowiscydoza

3.1. Populacja docelowa

W niniejszej analizie populację docelową dla tobramycyny stanowią chorzy z mukowiscydozą w wieku od 6 lat z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa*.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Mukowiscydoza (CF, ang. *cystic fibrosis*) jest to uwarunkowane genetycznie schorzenie obejmujące zaburzenia wydzielania przez gruczoły zewnątrzwydzielnicze, dotyczące głównie układów: oddechowego i pokarmowego [32].

Klasyfikacja mukowiscydozy zgodnie z ICD-10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) obejmuje:

- CF z objawami ze strony układu oddechowego (E84.0);
- CF z objawami ze strony przewodu pokarmowego (E84.1);
- CF z objawami ze strony innych narządów (E84.8);
- CF nieokreślona (E84.9) [37].

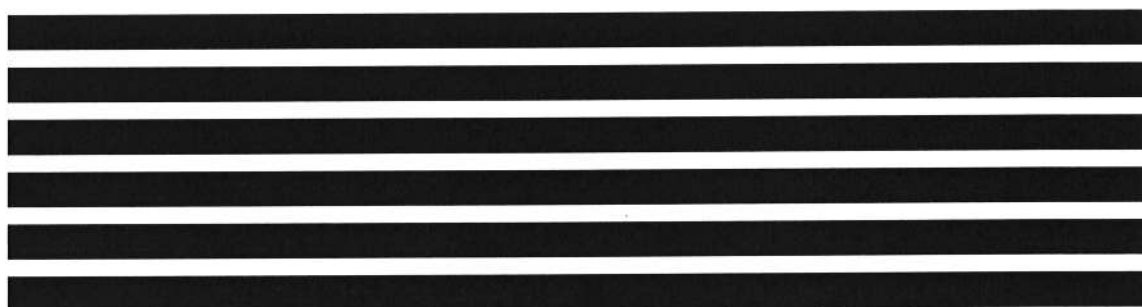
W przypadku, gdy u chorego zidentyfikowano co najmniej 1 mutację genu CFTR (ang. *cystic fibrosis transmembrane regulator* – transbłonowy regulator mukowiscydozy), ale objawy są pojedyncze oraz izolowane, stan taki nie jest klasyfikowany jako mukowiscydoza. Do grupy schorzeń z mutacją CFTR oraz

izolowanymi objawami zaliczane są: przewlekłe zapalenie trzustki, alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna, rozsiane rozstrzenie oskrzeli, rozsiane zapalenie oskrzelików, azoospermia obstrukcyjna, stwardniające zapalenie dróg żółciowych, przejściowa hipertrypsynogenemia noworodków [37].

Zakażenia dróg oddechowych u chorych z mukowiscydozą wywoływane są przede wszystkim przez *Pseudomonas aeruginosa*. Jest to bakteria powszechnie izolowana z wydzieliny dróg oddechowych zarówno dzieci, jak i dorosłych. Oprócz *Pseudomonas aeruginosa* w ostatnich latach zidentyfikowano również inne patogeny rzadziej wstępujące w drogach oddechowych, np. *Burkholderia cepacia*, która posiada naturalną oporność na większość znanych antybiotyków oraz prowadzi często do gwałtownego pogorszenia funkcji układu oddechowego. Ponadto, u dorosłych z mukowiscydozą czasem stwierdza się obecność *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Aspergillus spp.*, prątki niegruźlicze oraz MRSA (ang. *methicillin resistant Staphylococcus aureus* – szczepy *Staphylococcus aureus* odporne na metycylinę) [8].

Przewlekłe zakażenie *Pseudomonas aeruginosa* – to regularne stwierdzenie niniejszej bakterii w płwocinie lub wydzielinie z dróg oddechowych w czasie 6 miesięcy lub krótszym, jeśli stwierdza się wzrost miana przeciwciał. Przewlekłe zakażenie prowadzi do pogarszania się czynności oddechowej, osłabienia rozwoju fizycznego, zwiększenia częstości hospitalizacji i konieczności stosowania antybiotyków. Powyższe czynniki mogą również wpłynąć na śmiertelności chorych [30].

3.3. Epidemiologia



nieprawidłowego genu, ryzyko urodzenia chorego dziecka wynosi 25%, a w pozostałych przypadkach dzieci są zdrowe (mogą być nosicielami) [28].

Przyczyną mukowiscydozy są mutacje genu znajdującego się na chromosomie 7., kodującego białko błonowe CFTR. Białko to jest kanałem chlorkowym błony komórek nabłonkowych oraz reguluje inne kanały jonowe oraz egzo- i endocytozę. Najczęstszą mutacją genu CFTR jest delecja fenyloalaniny w pozycji 508 – delta F508. Za większość przypadków mukowiscydozy (około 90%) odpowiadają znane mutacje. Zmienność obrazu klinicznego mukowiscydozy jest zależna od wpływu innych genów modyfikujących [3].

Z uwagi na fakt, iż zidentyfikowano blisko 1 400 mutacji w genie CFTR ustalenie potencjalnego związku pomiędzy konkretną mutacją a obrazem klinicznym choroby jest utrudnione. Jedną z klasyfikacji powstałych w celu usystematyzowania istniejącej wiedzy wyodrębniła 5 klas mutacji w genie CFTR. Obecność mutacji zaliczanych do pierwszych trzech klas (np. delta F508 należącej do klasy drugiej) oznacza w zasadzie całkowitą utratę funkcji kanału chlorkowego CFTR. Posiadanie dwóch alleli z klasy I-III związane jest z niewydolnością trzustki. Z kolei mutacje należące do klas IV i V są silnie skojarzone z występowaniem wydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki u chorego z mukowiscydozą. Należy jednak mieć na uwadze, że zależności fenotyp-genotyp nie są bezwzględne [3].

W literaturze funkcjonuje również drugi podział mutacji w genie CFTR, który dzieli je na 2 grupy: mutacje silne i mutacje łagodne. Mutacje silne odpowiadają za brak produktu genu lub powodują, jak np. w przypadku mutacji delta F508, zmiany w jego właściwej lokalizacji w komórce. W takiej sytuacji przebieg choroby jest szczególnie ciężki. Mutacje łagodne to zazwyczaj mutacje zmieniające specyficzność działania białka jako kanału chlorkowego. W sytuacji, gdy na genotyp pacjenta składają się: mutacja silna w jednym allelu i mutacja łagodna w drugim, zazwyczaj mutacja łagodna decyduje o fenotypie choroby [13].

Wiadomo, że obok klasycznych mutacji genowych fenotyp określają także zmiany w genie *CFTR* o charakterze polimorficznym oraz coraz częściej wykrywane

tw. mutacje złożone, to jest występowanie w pojedynczym allelu (pozycja *cis*) dwóch różnych mutacji [13].

Zmiany w układzie oddechowym w przebiegu mukowiscydozy prawdopodobnie są związane z:

- małą objętością płynu powierzchniowego nabłonka dróg oddechowych (uniemożliwia to prawidłowe oczyszczanie śluzowo-rzęskowe);
- dużym stężeniem NaCl (chlerek sodu) w płynie powierzchniowym (dezaktywuje enzymy takie jak beta-dezenzyna, lizozym i laktoferyna, co sprzyja zakażeniom);
- rozrostem komórek nabłonka dróg oddechowych i nadmiernym wydzielaniem śluzu przez te komórki [32].

Powstający w przebiegu mukowiscydozy nadmiar śluzu oraz zastój wydzieliny sprzyjają przewlekłym zakażeniom bakteryjnym. Dodatkowo kwas deoksyrybonukleinowy uwalniany z martwych neutrofilów zwiększa lepkość wydzieliny. Z czasem następuje uszkodzenie ścian oskrzeli i powstają rozstrzenie, które w schyłkowym okresie choroby zajmują około 50% objętości płuc. W przebiegu choroby powstają również torbiele umiejscowione pod opłucną (szczególnie w górnych płatach), których pęknięcie jest częstą przyczyną odmy [32].

Chorzy z mukowiscydozą mają predyspozycje do zakażeń dróg oddechowych *Pseudomonas aeruginosa*. Fakt ten nie został dotychczas w pełni wyjaśniony, ale istnieją 3 podstawowe teorie tłumaczące to zjawisko:

- zahamowanie antybakteryjnych polipeptydów - w cienkiej warstwie wydzieliny pokrywającej powierzchnię nabłonka drzewa oskrzelowego występuje nadmiar jonów, które prowadzą do unieczynnienia aktywnych polipeptydów antybakteryjnych na powierzchni komórek nabłonka (tj. defensyna, która ma zdolność zabijania bakterii bez pośrednictwa układu odpornościowego);
- białko CFTR spełnia rolę receptora dla internalizacji *Pseudomonas aeruginosa* w drogach oddechowych,

- nadmierna podatność nabłonka dróg oddechowych w mukowiscydozie na adhezję *Pseudomonas aeruginosa*, wynikająca ze zwiększonej ilości asialogangliozydów [8].

Do czynników ryzyka zakażeń *Pseudomonas aeruginosa* zalicza się m.in. przebywanie niemowląt z CF ze starszymi, przewlekle zakażonymi chorymi, długotrwała antybiotykoterapia przeciwko innym bakteriom niż *Pseudomonas aeruginosa* oraz wystąpienie co najmniej jednego zaostrzenia płucnego [20].

Ryzyko zakażenia *Pseudomonas aeruginosa* jest mniejsze u chorych z łagodnymi mutacjami w odniesieniu do wydolności trzustki [20].

Zaburzenia układu pokarmowego, występujące u chorych z mukowiscydozą, dotyczą głównie trzustki. W wyniku zastoju soku trzustkowego następuje aktywacja enzymów proteolitycznych oraz stan zapalny, a następnie torbielowate poszerzenie przewodów i zrazików oraz włóknienie. Niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki rozwija się u 90% chorych. W początkowym okresie wyspy trzustkowe są oszczędzone jednak po kilkunastu latach zwykle dochodzi do rozwoju cukrzycy [32].

Oprócz zaburzeń trzustki, spośród zaburzeń układu pokarmowego dochodzi do powstawania ognisk stłuszczenia w wątrobie u dorosłych (około 70% chorych) oraz powstawania ognisk marskości żółciowej (10-20% chorych). Dodatkowo pęcherzyk żółciowy jest mały i u 10% chorych zawiera złogi. Lepka wydzielina w jelicie cienkim u dorosłych chorych jest przyczyną bólu brzucha związanego z zaburzeniem pasażu jelitowego. W odniesieniu do zmian w innych narządach u chłopców już w życiu płodowym może dochodzić do zablokowania światła i zatrzymania rozwoju nasieniowodów [32].

3.5. Patomechanizm

Gen dla mukowiscydozy został zlokalizowany w 1985 roku na długim ramieniu chromosomu 7. Gen ten koduje białko CFTR, które u osób zdrowych jest odpowiedzialne za funkcje kanału chlorkowego, co wpływa również na transport innych jonów np. sodowego. Białko CFTR jest obecne w nabłonku dróg oddechowych, przewodów trzustkowych, przewodu pokarmowego, dróg żółciowych,

gruczołów potowych oraz układu rozrodczego, co sprawia iż mukowiscydoza jest chorobą ogólnoustrojową z wielonarządową ekspansją. Mutacje genu CFTR powodują wadliwą syntezę białka, co prowadzi do upośledzenia transportu chloru z komórki oraz zwiększenia absorpcji sodu do komórki. Następuje zmniejszenie zawartości wody w wydzielinie w przewodach wyprowadzających gruczołów zewnątrzwydzielniczych (upośledzony klirens śluzowo-rzęskowy i mniej efektywna fagocytoza w drogach oddechowych) [21, 32].

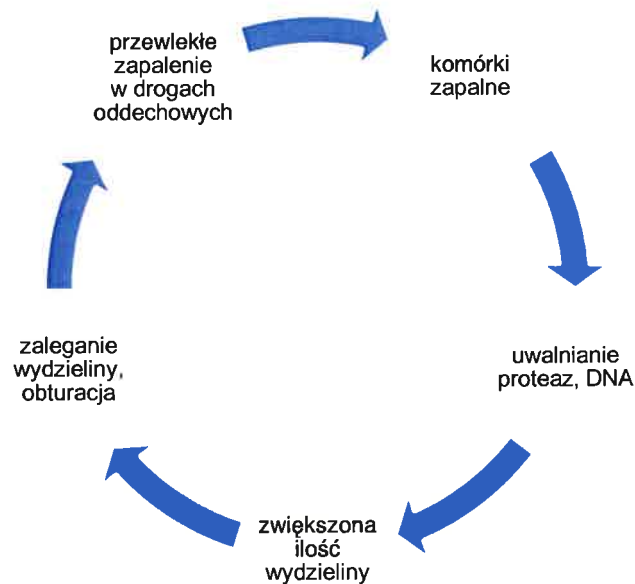
W drogach oddechowych prowadzi to do powstania gęstego, lepkiego śluzu obturującego światło oskrzeli. W dalszej kolejności dochodzi do rozwoju przewlekłych zakażeń bakteryjnych (*Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* – szczególnie typ śluzowy, *Burkholderia cepacia*), które stymulują lokalną odpowiedź zapalną. Odpowiedź zapalna nie wygasza jednak infekcji, a w skutek nadmiaru czynników prozapalnych i zaburzonej równowagi między proteazami (nadmiar) a antyproteazami, sama staje się głównym czynnikiem uszkodzającym płuca [21, 32].

Wczesne, przejściowe zakażenie *P. aeruginosa* wywoływane jest przez tzw. nieśluzowe szczepy bakteryjne. Z czasem u chorych, u których nie rozpoczęto leczenia, rozwija się przewlekłe zakażenie szczepami śluzowymi, które mają zdolność do wytwarzania zewnętrznej polisacharydowej struktury tzw. biofilmu odpowiedzialnego za oporność bakterii na większość antybiotyków. Dlatego też szczególnie ważne jest regularne wykonywanie badań bakteriologicznych, wczesne wdrożenie agresywnej antybiotykoterapii przy każdym dodatnim wyniku posiewu wydzieliny z dróg oddechowych w kierunku *P. aeruginosa* oraz systematyczne stosowanie antybiotyków dożylnych i wziewnych przy zaostrzeniach [20].

Przewlekłe zakażenie bakteryjne prowadzi do nadmiernej i długotrwałej stymulacji odpowiedzi immunologicznej. Dochodzi do przewlekłego stanu zapalnego w drogach oddechowych. Wzrost produkcji śluzu i niszczenie miększu płucnego stymulowane jest przez nadmierne uwalnianie wolnych rodników i enzymów lizosomalnych. W patogenezie choroby oskrzelowo-płucnej w mukowiscydozie sekwencja wydarzeń przybiera charakter błędnego koła zdarzeń (Rysunek 1), które prowadzą do nieodwracalnych zmian w układzie oddechowym. Najcięższe zmiany obserwuje się

w przypadku oskrzelików, w których stwierdza się pierwotnie przewlekłe, ropne zapalenie prowadzące do tworzenia się zmian zwężających, a następnie zarostowych. W wyniku zaburzenia stosunku wentylacji do perfuzji dochodzi do hipoksji. Rozwija się niewydolność oddechowa, nadciśnienie płucne, a w końcowym okresie choroby – tzw. serce płucne [8].

Rysunek 1.
Błędne koło zapalenia w mukowiscydozie



Źródło: na podstawie Goździk 2007 [8]

Niewydolność egzokrynną trzustki spowodowana jest obecnością gęstej wydzieliny, blokującej przewody trzustkowe, co doprowadza wtórnie do uszkodzenia tkanki gruczołowej. W następstwie dochodzi do niedoboru trzustkowych soków trawiennych. Prowadzi to do zaburzeń trawienia i wchłaniania, złego stanu odżywienia, zaburzeń prawidłowego rozwoju, niedoboru witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz opóźnionego dojrzewania płciowego. W rzadkich przypadkach „łagodnych” mutacji czynność białka CFTR zostaje w części zachowana, co powoduje iż objawy mogą być bardziej łagodne i ograniczać się do pojedynczych narządów [21, 32].

3.6. Objawy

Poniżej przedstawiono najczęściej występujące objawy i stany kliniczne, które występują u chorych z mukowiscydozą. Objawy podzielono w zależności od wieku chorego.

W okresie płodowym i noworodkowym najczęściej występują:

- zwapnienia w jamie otrzewnowej płodu;
- poszerzenie jelita cienkiego płodu w badaniu USG (badanie ultrasonograficzne);
- niedrożność smólkowa;
- przedłużająca się cholestaza wewnątrzwątrobowa.

Objawami charakterystycznymi dla okresu niemowlęcego i poniemowlęcego są:

- niedobór masy ciała;
- przewlekły kaszel;
- nawracające zapalenia płuc, oskrzelików;
- astma wczesnodziecięca;
- przewlekłe zakażenie dróg oddechowych *Pseudomonas aeruginosa* i/lub *Staphylococcus aureus*;
- zmiany w RTG (badanie radiologiczne) płuc – nawracająca niedodma, rozdęcie;
- bardzo słony pot;
- odwodnienie z hipokalemią, hiponatremią i zasadowicą hiponatremiczną (rzekomy zespół Bartera);
- zapaść podczas upałów;
- cuchnące, tłuszczowe, obfite stolce;
- objawy zespołu złego wchłaniania (konieczność różnicowania z celiakią);
- wypadanie błony śluzowej odbytnicy;
- objawy niedoboru witamin rozpuszczalnych w tłuszczach;
- hipoprotrombinemia;
- hipoproteinemia i obrzęki.

W okresie dzieciństwa i dorosłości najczęściej występującymi objawami i stanami klinicznymi są:

- przewlekły kaszel;
- nawracające zapalenia płuc;
- polipy nosa;
- przewlekłe zapalenie zatok przynosowych;
- rozstrzenie oskrzeli;
- palce pałeczkowate;
- krwioplucie;
- marskość żółciowa wątroby;
- kamica żółciowa u dzieci;
- nadciśnienie wrotne, żylaki przełyku i splenomegalia;
- nawracające zapalenie trzustki;
- cukrzyca;
- niedobór wysokości i masy ciała;
- nawracające obrzęki ślinianek przyusznych;
- opóźnione dojrzewanie płciowe;
- niepłodność mężczyzn (azoospermia obstrukcyjna) [37].

Spośród objawów przedmiotowych należy wyróżnić: zmiany osłuchowe takie jak furczenia, rżężenia i świsty (początkowo w górnych płatach płuc, zwłaszcza po prawej stronie) oraz sinicę i palce pałeczkowate (w następstwie przewlekłej niewydolności oddechowej). W zaostrzeniach choroby, w wyniku nasilenia zakażenia lub pojawienia się nowego zakażenia, u chorego następuje pogorszenie się stanu ogólnego, utrata apetytu, czasem gorączka i nasilenie duszności oraz zwiększenie ilości wykrztuszanej ropnej płwociny [32].

Chorzy z przewlekłym zakażeniem *Pseudomonas aeruginosa* są w gorszym stanie klinicznym niż chorzy bez zakażenia. Obserwuje się u nich gorsze parametry spirometryczne i bardziej zaawansowane zmiany w radiogramach klatki piersiowej niż u chorych niezakażonych lub takich, u których w ciągu ostatnich 12 miesięcy nie stwierdzono *Pseudomonas aeruginosa* w płwocinie [20].

3.7. Rozpoznanie

Mukowiscydoza jest rozpoznawana w jednakowy sposób u dorosłych i dzieci. Rozpoznanie następuje w oparciu o typowe objawy kliniczne lub stwierdzenie mukowiscydozy u rodzeństwa i/lub rodziców, dodatniego wyniku badania przesiewowego noworodków w kierunku mukowiscydozy. Diagnozę potwierdza się co najmniej jednym spośród poniższych badań:

- stężenie chloru w pocie co najmniej 60 mmol/l po 2 pomiarach w różnych dniach (z uwagi na fakt, iż stężenie chloru w pocie wzrasta z wiekiem, niektórzy przyjmują wartość diagnostyczną dla dorosłych na poziomie co najmniej 70 mmol/l);
- wykazanie obecności mutacji obu alleli genu CFTR, która powoduje chorobę;
- nieprawidłowy wynik pomiaru przeznabłonkowej różnicy potencjału w błonie śluzowej nosa [32, 37].

W rozpoznaniu różnicowym należy brać pod uwagę następujące choroby:

- zaburzenia odporności, zwłaszcza z niedoborem immunoglobulin;
- zespoły złego wchłaniania;
- astma i POChP (przewlekła obturacyjna choroba płuc);
- rozstrzenie oskrzeli;
- zespół dyskinezy rzęsek;
- gruźlica;
- alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna;
- zespół Younga (azoospermia, przewlekłe zapalenie zatok przynosowych, rozstrzenie oskrzeli) [32].

W Polsce od drugiej połowy 2006 roku wprowadzony został program badań przesiewowych noworodków w kierunku mukowiscydozy. Opiera się on na oznaczaniu stężenia immunoreaktywnej trypsyny (IRT) i analizie molekularnej genu CFTR. Oznaczenie stężenia IRT wykonuje się we krwi pobranej w 3 do 6 dobie życia. Gdy wynik jest nieprawidłowy, po uzyskaniu zgody rodziców wykonywana jest analiza molekularna, jak również ponowne oznaczenie IRT we krwi pobranej

w 4. tygodniu życia, gdy stężenie pierwszego IRT przekracza ustalony centyl. W przypadku, gdy u noworodka występuje niedrożność smółkowa konieczne jest wykonanie badania molekularnego niezależnie od wyniku IRT. Przyjęta strategia analizy molekularnej (stan na dzień 01.04.2009) obejmuje identyfikację 16 mutacji najczęściej występujących w Polsce [37].

W celu stwierdzenia zakażenia dróg oddechowych *Pseudomonas aeruginosa* lub innymi bakteriami wykonuje się badanie mikrobiologiczne płwociny (rzadko materiału uzyskanego z dolnych dróg oddechowych). Przeprowadza się ocenę mikroskopową preparatu barwionego oraz posiew z antybiogramem [32].

Podejrzenie infekcji *Pseudomonas* stwierdzone jest obecnością Gram-ujemnych pałeczek w obrazie mikroskopowym płwociny. Potwierdzenie obecności *Pseudomonas* obejmuje posiew na podłożach wybiórczych (np. agar MacConkeya) oraz testy np. na oksydazę, na zdolność wytwarzania fluoresceiny oraz na zdolność wytwarzania amoniaku z acetamidu [38].

3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze

Przebieg mukowiscydozy jest zróżnicowany. W najcięższych przypadkach może nastąpić zgon w pierwszych dniach życia wskutek niedrożności smółkowej lub ciężkiej niewydolności oddechowej, z kolei u części chorych pierwsze objawy mogą wystąpić po upływie 10 do 20 lat, a czas życia jest skrócony tylko nieznacznie. Najczęściej występującą postacią mukowiscydozy jest postać przewlekła z powolną destrukcją oskrzeli z zajęciem miąższu płuc, co ostatecznie prowadzi do niewydolności oddechowej i zgonu [32].

W chwili, gdy mukowiscydoza została po raz pierwszy opisana w 1938 roku, średni czas przeżycia wynosił poniżej roku. Na podstawie międzynarodowych danych oszacowano, że mediana wieku zgonu wzrosła w latach 1974 do 1994 z 8 do 21 lat. Mediana wieku zgonu w 2000 roku w USA wynosiła 24 lata, przy czym 5% zgonów nastąpiło przed 10. rokiem życia, 25% przed 17. rokiem życia i 75% przed 35. rokiem życia. W latach 1969–2001 mediana przewidywanego wieku przeżycia zwiększyła się z 14 do 33 lat [20].

Wyodrębniono szereg czynników rokowniczych związanych z pogorszeniem się funkcji płuc i/lub złym rokowaniem. Do dobrze poznanych czynników ryzyka zalicza się: słaba kondycja fizyczna, zakażenie układu oddechowego *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, ekspozycja na dym tytoniowy, niewydolność trzustki, niedożywienie, płeć żeńska, opieka świadczona poza ośrodkiem specjalistycznym.

Z uwagi na fakt, iż najczęstszą przyczyną zgonu jest niewydolność oddechowa, wskaźniki czynnościowe układu oddechowego zwłaszcza FEV₁ (ang. *forced expiratory volume in 1. second* - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa), mają największą wartość rokowniczą. Połowa chorych z FEV₁ poniżej 30% lub PaCO₂ (ciśnienie cząstkowe dwutlenku węgla) powyżej 50 mmHg, bądź PaO₂ (ciśnienie cząstkowe tlenu) poniżej 55 mmHg umiera przed upływem 24 miesięcy [20, 32].

W związku z powyższym ocena FEV₁ stanowi punkt końcowy istotny klinicznie a poprawa tego parametru przekłada się na poprawę jakości życia chorych z mukowiscydozą [22].

Według danych źródłowych u chorych zakażonych *Pseudomonas aeruginosa* ryzyko zgonu zwiększa się 2,6-krotnie w stosunku do chorych niezakażonych. Stwierdzenie dodatniego wyniku posiewu płwociny w kierunku *Pseudomonas aeruginosa* wiąże się z pogorszeniem parametrów spirometrycznych, większym ryzykiem rozwoju przewlekłego zakażenia, mniejszą masą ciała chorych oraz większym ryzykiem konieczności hospitalizacji z powodu zaostrzeń płucnych [20].

3.9. Leczenie

Leczenie mukowiscydozy jest kompleksowe i wielospecjalistyczne. Obejmuje ono 3 zakresy:

- profilaktyka i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej;
- leczenie żywieniowe i terapia niewydolności zewnątrzwydzielniczej;
- leczenie chorób towarzyszących i powikłań mukowiscydozy [37].

Dla celów niniejszego opracowania szczegółowo opisano tylko leczenie choroby oskrzelowo-płucnej z uwagi na fakt, iż oceniana interwencja (tobramycyna) stosowana jest w ramach tego zakresu terapii.

Podstawowe kierunki terapii obejmują fizjoterapię, antybiotykoterapię, leczenie mukolityczne, bronchodylatacyjne (rozszerzające oskrzela) i przeciwzapalne [21].

Fizjoterapia ma na celu usuwanie wydzieliny zalegającej w drogach oddechowych. W tym celu stosowane są techniki klasyczne takie jak: oklepywanie klatki piersiowej, uciskanie, wstrząsanie, drenaż ułożeniowy, masaż wibracyjny, wspomaganie wydechów. Zastosowanie znajdują również techniki nowoczesne, takie jak maska PEP (ang. *positive expiratory pressure* - dodatnie ciśnienie wydechowe), Flutter® (urządzenie do samodzielnej fizjoterapii układu oddechowego), drenaż autogeniczny, aktywny cykl oddechowy, natężone wydechy, które umożliwiają efektywne oczyszczanie oskrzeli poprzez zapobieganie zapadania się oskrzeli w czasie kaszlu [21].

Jako podstawowa metoda leczenia nowych zakażeń i zaostrzeń wskazywana jest antybiotykoterapia. Stosowane dawki antybiotyków są wyższe niż przeciętnie stosowane, ponieważ u chorych z mukowiscydozą zwiększona jest eliminacja leków z organizmu i występuje słabsza penetracja leku do wydzieliny oskrzelowej. W przypadku zaostrzenia choroby oskrzelowo-płucnej najczęściej stosowana jest 14-dniowa intensywna antybiotykoterapia dożylna, a w łagodniejszych przypadkach antybiotyki doustne. Podstawą właściwej antybiotykoterapii jest dobór odpowiedniego leku w zależności od flory bakteryjnej układu oddechowego, dlatego też chory powinni mieć wykonywane regularnie badania bakteriologiczne. W przypadku nowych zakażeń *Pseudomonas aeruginosa* stosowana jest doustnie cyprofloksacyna wraz z kolistyną lub tobramycyną podawaną wziewnie lub aminoglikozyd wraz z ceftazydymem lub piperacyliną. Z kolei, jeżeli dochodzi do przewlekłego zakażenia *Pseudomonas aeruginosa* należy stosować dożylne leczenie zaostrzeń wraz z sekwencyjną (tobramycyna) lub ciągłą (kolistyna) antybiotykoterapią wziewną [37]. Stosowanie antybiotyku wziewnie umożliwia dostarczenie leku bezpośrednio do miejsca infekcji, czyli dróg oddechowych, ograniczając jego działanie na inne tkanki i narządy [20].

Podstawowym problemem, który ogranicza skuteczność antybiotyków jest antybiotykooporność, czyli uodpornienie się drobnoustrojów na bakteriostatyczne lub bakteriobójcze działanie antybiotyków. Wyróżnia się oporność naturalną, wynikającą z naturalnych cech drobnoustrojów oraz nabytą, która jest uwarunkowana mutacjami lub nabyciem obcego DNA (ang. *deoxyribonucleic acid* - kwas deoksyrybonukleinowy). Do mechanizmów oporności nabytej zalicza się m.in.: wytwarzanie enzymów modyfikujących lub hydrolizujących antybiotyk, zmniejszenie przepuszczalności osłon komórkowych, przez co dochodzi do utrudnienia penetracji antybiotyku do komórki, aktywne usuwanie leku z komórki lub zastąpienie cząsteczek stanowiących docelowe miejsce dla antybiotyku innymi alternatywnymi strukturami [32].

W przypadku stosowania kolistyny i tobramycyny parenteralnie (bez uwzględnienia podania wziewnego) oporność bakterii *Pseudomonas aeruginosa* stwierdza się, gdy minimalne stężenie hamujące (MIC, ang. *minimal inhibitory concentration*) wynosi co najmniej 4 mg/l⁻¹ [11]. Jednak według innego źródła [14] oporność *Pseudomonas aeruginosa* na tobramycynę podawaną parenteralnie (bez uwzględnienia podania wziewnego) oznacza się, gdy MIC wynosi co najmniej 16 mg/l⁻¹, a na tobramycynę podawaną wziewnie, gdy MIC wynosi co najmniej 128 mg/l⁻¹.

W ramach leczenia mukolitycznego najczęściej stosuje się ludzką rekombinowaną deoksyrybonukleazę (dornaza alfa) rozkładającą zewnątrzkomórkowy DNA. Szczegółowe zasady kwalifikacji do leczenia tym preparatem zostały określone przez Polską Grupę Roboczą Mukowiscydozy. Stosowane są również inhalacje z soli fizjologicznej i hipertonicznych roztworów NaCl. Pomimo wątpliwej skuteczności klasycznych mukolityków są one powszechnie stosowane (nebulizacja – podawanie płynnych leków w postaci aerozolu: 3-5% roztwory soli fizjologicznej oraz preparaty doustne i dożylnie) [8, 20, 32].

Zastosowanie leków bronchodylatacyjnych jest uzasadnione w sytuacji, gdy u chorego występuje nadreaktywność oskrzeli oraz objawy obturacji. Najczęściej stosowanymi lekami są beta2-mimetyki oraz bromek ipratropium [8, 20, 32].

W ramach leczenia przeciwzapalnego zastosowanie znajdują trzy grupy leków: glikokortykosteroidy systemowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz antybiotyki makrolidowe [8, 20, 32].

Glikokortykosteroidy zdecydowanie zwalniają postęp zmian płucnych, jednak nie mogą być lekiem uniwersalnym ze względu na szeroki zakres działań niepożądanych. Spośród niesteroidowych leków przeciwzapalnych najwięcej doniesień naukowych dotyczy zastosowania ibuprofenu w leczeniu mukowiscydozy, jednak jego skuteczność uwarunkowana jest wysokimi dawkami leku [8, 20, 32].

W leczeniu przeciwzapalnym stosuje się również makrolidy (erytromycyna, klarytromycyna, azytromycyna), które oprócz właściwości przeciwbakteryjnych wykazują działanie przeciwzapalne, szczególnie w przebiegu przewlekłych procesów zapalnych [8, 20, 32].

Przeszczepienie płuc jest opcją terapeutyczną u chorych ze skrajnie ciężką niewydolnością oddechową. Zapotrzebowanie na przeszczepienia płuc w Polsce u chorych z mukowiscydozą szacuje się na 10 do 15 osób rocznie. Jednak ograniczenia związane z infrastrukturą sprawiają, iż w najbliższym czasie będzie wykonywanych co najwyżej kilka operacji rocznie. Pierwsze w Polsce przeszczepienie płuc u chorego z mukowiscydozą miało miejsce 7 marca 2011 roku [19].

Z uwagi na fakt, iż oceniana interwencja (tobramycyna) jest stosowana w mukowiscydozie w ramach leczenia przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa*, przegląd wytycznych międzynarodowych oraz polskich wykonano ze szczególnym uwzględnieniem zastosowania tego rodzaju leczenia w przebiegu mukowiscydozy.

3.9.1. Wytyczne i rekomendacje międzynarodowe

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 5 dokumentów opublikowanych przez międzynarodowe organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w terapii mukowiscydozy:

[REDACTED]

- dwutygodniowy cykl cyproflaksacyny może być stosowany u chorych z CF, przewlekle zainfekowanych *Pseudomonas aeruginosa* w przypadku infekcji górnych dróg oddechowych, w momencie pierwszych oznak zwiększania objawów i objawów infekcji klatki piersiowej (Rekomendacja D³);
- chorzy Ci zazwyczaj będą przyjmowali regularnie antybiotyki wziewne przeciw *Pseudomonas* i terapia ta powinna być kontynuowana (Rekomendacja D).

W wytycznych [redacted] [redacted] terapią zalecaną u chorych z przewlekłą infekcją *P. aeruginosa* jest podtrzymujące leczenie kolistyną lub wziewną tobramycyną. Tobramycyna wskazywana jest jako alternatywa dla [redacted] w przypadku słabej tolerancji leczenia, współwystępującej infekcji *S. aureus* lub niesatysfakcjonującego postępu klinicznego. Tobramycyna powinna być stosowana w cyklach trwających 28 dni z przerwą tej samej długości.

[redacted] w ramach oceny leków stosowanych przewlekle w celu poprawy funkcjonowania płuc wydał w 2007 roku m.in. rekomendacje dla antybiotyków stosowanych w inhalacji.

U chorych z mukowiscydozą w wieku od 6 lat z umiarkowaną i ciężką chorobą płuc oraz z przewlekłym zakażeniem dróg oddechowych *Pseudomonas aeruginosa*, [redacted] [redacted] rekomenduje przewlekle stosowanie tobramycyny w inhalacjach w celu poprawy funkcjonowania płuc oraz redukcji zaostrzeń choroby. Poziom dowodów: dobry, korzyść: istotna, rekomendacja A⁴ [7].

³ Rekomendacja D na podstawie: dowodu ocenionych jako 3 (serie przypadków, opisy przypadków) lub 4 (opinia ekspertów) lub ekstrapolowane wyniki z badań ocenionych jako 2+ (wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych, wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o bardzo niskim ryzyku występowania czynników zakłócających, błędu oraz wysokim prawdopodobieństwie występowania zależności)

⁴ Rekomendacja A: komitet zdecydowanie rekomenduje rutynowe stosowanie interwencji u chorych (odnaleziono dobry dowód, iż interwencja poprawia istotne efekty zdrowotne oraz wywnioskowano, że korzyści przeważają szkody)

U chorych z mukowiscydozą w wieku od 6 lat, którzy mają bezobjawową lub łagodną chorobę płuc i przewlekłe zakażenie dróg oddechowych *Pseudomonas aeruginosa*, [REDAKTOR] rekomenduje przewlekłe stosowanie tobramycyny w inhalacjach w celu redukcji zaostrzeń choroby. Poziom dowodów: zadowalający, korzyść: umiarkowana, rekomendacja B⁵ [7].

W przypadku przewlekłego stosowania innych antybiotyków w inhalacji ([REDAKTOR] [REDAKTOR]) u chorych z mukowiscydozą w wieku od 6 lat z przewlekłym zakażeniem dróg oddechowych *Pseudomonas aeruginosa*, [REDAKTOR] uznaje, że nie ma wystarczających dowodów na podstawie, których można byłoby wydać pozytywną bądź negatywną rekomendację. Poziom dowodów: niski, korzyść: mała, rekomendacja: I⁶ [7].

Oprócz powyższych rekomendacji dla antybiotyków w inhalacjach u chorych z mukowiscydozą w wieku co najmniej 6 lat oraz przewlekłym zakażeniem *Pseudomonas aeruginosa* [REDAKTOR] zaleca przewlekłe stosowanie [REDAKTOR] w celu poprawy funkcjonowania płuc i redukcji zaostrzeń choroby. Poziom dowodów: zadowalający, korzyść: istotna, rekomendacja: B [7].

W odnalezionych dokumentach [REDAKTOR] rekomendowane jest stosowanie tobramycyny w dawce 300 mg/4 ml roztworu do inhalacji (Bramitob[®]) [27] i tobramycyny w dawce 28 mg proszku do inhalacji (TOBI Podhaler[®]) [26] w przewlekłych infekcjach [REDAKTOR] u chorych z mukowiscydozą w wieku co najmniej 6 lat. Natomiast nie rekomendowane jest stosowanie aztreonamu w postaci lizyny, 75 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia

⁵ Rekomendacja B: komitet rekomenduje rutynowe stosowanie interwencji u chorych (odnaleziono co najmniej 1 zadowalający dowód, iż interwencja poprawia istotne efekty zdrowotne oraz wynioskowane, że korzyści przeważają szkody)

⁶ Rekomendacja I: komitet wywnioskował, iż dowody są niewystarczające, aby rekomendować lub nie rekomendować interwencji jako rutynowej terapii (brakuje dowodów na skuteczność interwencji, są one niskiej jakości lub rozbieżne, a relacja pomiędzy korzyściami i szkodami z zastosowania interwencji nie może być ustalona)

⁷ Autorzy w opisie do rekomendacji wskazują na działanie zarówno bakteriobójcze jak i przeciwzapalne azytromycyny

roztworu do inhalacji (Cayston®), gdyż koszty stosowania tej terapii nie były odpowiednie do uzyskanych korzyści klinicznych [25].

3.9.2. Wytyczne i rekomendacje polskie

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 1 dokument opublikowany przez polską organizację, opisujący aktualne standardy postępowania w terapii mukowiscydozy:

[REDAKTED]

[REDAKTED]

Dla celów niniejszego opracowania opisano tylko zasady leczenia choroby oskrzelowo-płucnej z uwagi na fakt, że tobramycyna stosowana jest w ramach tego rodzaju terapii.

Leczenie choroby oskrzelowo-płucnej obejmuje fizjoterapię, antybiotykoterapię, aerozoloterapię oraz leczenie przeciwzapalne [37].

Fizjoterapia powinna być stosowana codziennie, a jej celem jest usuwanie wydzieliny zalegającej w drogach oddechowych. W ramach fizjoterapii stosowane są różne techniki dobierane indywidualnie dla każdego chorego, ze względu na wiek, stopień zaawansowania choroby, nadreaktywność oskrzeli oraz stopień motywacji [37].

Stosowane są przede wszystkim:

- drenaż ułożeniowy;
- technika natężonego oddechu;
- technika aktywnego cyklu oddechowego;
- drenaż autogeniczny;
- technika zmiennego ciśnienia oskrzelowego (Flutter®, Acapella®, Cornet®);
- technika podwyższonego ciśnienia wydechowego (system PEP) [37].

Dodatkowo integralną część fizjoterapii stanowi aktywność fizyczna [37].

Antybiotykoterapia stosowana jest w przypadku nowych zakażeń jak również w zaostrzeniu przewlekłej choroby oskrzelowo-płucnej. Zaostrzenie definiowane jest poprzez wystąpienie co najmniej dwóch z niżej wymienionych objawów:

- nasilenie kaszlu;
- zwiększenie ilości wykrztuszanej wydzieliny lub zmiana jej charakteru na bardziej ropny;
- duszność, świszczący oddech, nieproduktywny kaszel;
- stwierdzenie w badaniu przedmiotowym nowych zmian osłuchowych;
- nowe zmiany w badaniu radiologicznym lub progresja zmian wcześniej istniejących;
- wyhodowanie nowych patogenów układu oddechowego, szczególnie *Pseudomonas aeruginosa*;
- pogorszenie wskaźników spirometrycznych;
- nasilenie hipoksemii i/lub hiperkapnii (pulsoksymetria, gazometria);
- utrata łaknienia;
- ubytek masy ciała;
- pogorszenie tolerancji wysiłku;
- gorączka lub stany podgorączkowe;
- podwyższenie wskaźników stanu zapalnego (leukocytoza, OB (odczyn Biernackiego), CRP (ang. *C Reactive Protein* – białko C-reaktywne)). [37].

W przypadku, gdy stwierdzone zostaje zaostrzenie choroby oskrzelowo-płucnej wskazane jest przeprowadzenie celowanej antybiotykoterapii. Zazwyczaj jest to 14-dniowe leczenie dożylnie, a w łagodniejszych przypadkach leczenie doustne. Antybiotykoterapia powinna być dobierana ze względu na rodzaj flory bakteryjnej występującej w układzie oddechowym [37].

W poniższej tabeli przedstawiono najczęściej zalecany dobór antybiotyków.

Tabela 1.
Najczęściej zalecany dobór antybiotyków zależnie od patogenów stwierdzanych w wydzielinie oskrzelowej

Patogen	Antybiotyk
Brak wyniku badań bakteriologicznych (leczenie empiryczne)	Aminoglikozyd z ceftazydymem
<i>Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae</i>	Amoksycylina, amoksycylina z kwasem klawulanowym, ceftriakson, cefotaksym
<i>Staphylococcus aureus</i>	Lekki przebieg zakażenia: kloksacylina, amoksycylina z kwasem klawulanowym, kotrimoksazol, klindamycyna; Ciężki przebieg zakażenia (dożylnie): kloksacylina, amoksycylina z kwasem klawulanowym, klindamycyna; Szczepy metycylinooporne: linezolid, wankomycyna z rifampicyną, teikoplanina.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Nowe zakażenie (również u chorych bez klinicznych objawów zaostrzenia): cyprofloksacyna doustnie przez 3 tyg. z kolistyną lub tobramycyną wziewnie przez 3 miesiące lub aminoglikozyd z ceftazydymem lub piperacyliną; w przypadku braku eradykacji należy kontynuować antybiotyk wziewnie.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Zakażenie przewlekłe: dożylnie leczenie zaostrzeń zgodnie z wynikiem lekowrażliwości oraz sekwencyjna lub ciągła antybiotykoterapia wziewna.
<i>Burkholderia cepacia</i>	Wyhodowanie tej bakterii w płwocinie wymaga jednoznacznego potwierdzenia i przeprowadzania antybiotykoterapii dożylniej przez 2-3 tygodnie, zakażeni wymagają bezwzględnej izolacji od innych chorych z mukowiscydozą.

Źródło: opracowanie własne na podstawie [37]

W przewlekłych zakażeniach dróg oddechowych wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* wskazane jest stosowanie antybiotyku w inhalacji. Zaleca się zastosowanie:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Należy jednak podkreślić, że tobramycyna została zarejestrowana wyłącznie do stosowania wziewnego oraz na podstawie dostępnych dowodów naukowych stwierdzono, że jest terapią skuteczniejszą [REDACTED] [37].

Przed inhalacją antybiotyku wskazane jest podanie leku rozszerzającego oskrzela i wykonanie zabiegu fizjoterapeutycznego. Ponadto, należy stosować nebulizatory z regularnie wymienianym filtrem lub usuwać powietrze wydechowe na zewnątrz pomieszczenia [37].

Leczenie mukolityczne stosowane jest w celu upłynnienia wydzieliny oskrzelowej. Najlepsze efekty uzyskiwane są przy zastosowaniu dornazy alfa oraz hipertonicznych roztworów NaCl. U części chorych korzystne jest też stosowanie N-acetylocysteiny lub ambroksolu [37].

Leczenie rozszerzające oskrzela najczęściej ma miejsce przy zastosowaniu krótko- i długodziałających betamimetyków [37].

U chorych ze współistniejącą nadreaktywnością oskrzeli lub astmą oskrzelową stosuje się glikokortykosteroidy wziewne [37].

Wskazania do leczenia przeciwzapalnego ustalane są przez ośrodki specjalistyczne, które następnie kontrolują skuteczność i bezpieczeństwo tej terapii. W ramach leczenia przeciwzapalnego stosowane są makrolidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz glikokortykosteroidy systemowe [37].

W wyniku przeszukiwania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dla leków stosowanych w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą odnaleziono następujące dokumenty:

- 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 [30];
- 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 [29];

- Uchwała nr 27/08/2008 z dnia 9 czerwca 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 [33].

W Stanowisku Rady Konsultacyjnej nr 22/7/2010 dnia 29 marca 2010 r. [30] Rada uznała za niezasadne przeniesienie tobramycyny z programu zdrowotnego do wykazu leków refundowanych. Uznała, 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 uważa za zasadne utrzymanie finansowania wziewnej tobramycyny w ramach istniejącego programu zdrowotnego, jako leku drugiego rzutu.” Należy jednak podkreślić, że w niniejszym dokumencie nie wyjaśniono, dlaczego tobramycyna powinna być stosowana w drugim rzucie leczenia. Opisano natomiast wyniki analizy klinicznej, w której wykazano, że tobramycyna jest skuteczniejsza od kolistyny i placebo w odniesieniu do poprawy FEV₁ oraz ma korzystny profil bezpieczeństwa [30].

W Stanowisku nr 65/18/2008 z dnia 28 listopada 2008 r. [29] Rada również rekomenduje niefinansowanie tobramycyny w ramach wykazu leków refundowanych. W swoich uzasadnieniach odwołuje się do Uchwały nr 27/08/2008 z dnia 9 czerwca 2008 r. [33] oraz stwierdza, że tobramycyna jest przydatna „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” [29].

W Uchwale nr 27/08/2008 z dnia 9 czerwca 2008 r. [33] Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowanie tobramycyny w ramach programu terapeutycznego leczenia „chorych w wieku od 6 lat z mukowiscydozą o średnio-ciężkiej i ciężkiej postaci (FEV₁ poniżej 70% normy) i z udowodnionym przewlekłym zakażeniem dróg oddechowych *Pseudomonas aeruginosa*, którzy nie mogą być leczeni wziewną kolistyną z powodu jej nietolerancji lub lekooporności bakterii” [33]. Ponadto Rada uznała, że „biorąc pod uwagę bardzo wysoki koszt terapii oraz względy kliniczne i mikrobiologiczne celowe jest stosowanie jej wyłącznie w ramach programu terapeutycznego, który powinien zapewnić ścisłe stosowanie kryteriów kwalifikacji do leczenia i nadzór nad prowadzonym leczeniem” [33].

3.9.3. Aktualna praktyka kliniczna – Program lekowy leczenia przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą

Obecnie, oprócz stosowania antybiotyków dożylnie w leczeniu zaostrzeń, leczenie przewlekłych zakażeń płuc u chorych z mukowiscydozą polega na zastosowaniu wziewnie kolistyny lub w przypadku oporności bądź udokumentowanej nietolerancji na kolistynę chorzy kwalifikowani są do *Programu lekowego leczenia przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą*, w ramach którego otrzymują terapię wziewną tobramycyną. W poniższej tabeli zaprezentowano opis niniejszego programu lekowego.

Tabela 2.

Opis *Programu lekowego leczenia przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą* (ICD-10 E 84)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1. Kryteria kwalifikacji a) wiek od 6 lat b) udokumentowane przewlekłe zakażenie płuc wywołane przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> c) oporność na kolistynę lub	1. Dawkowanie Dawka tobramycyny dla dorosłego i dzieci w wieku od 6 lat to zawartość jednego pojemnika (300 mg) dwa razy na dobę (rano i wieczorem) przez 28 dni.	1. Badania przy kwalifikacji 1) stężenie kreatyniny; 2) stężenie mocznika; 3) test degranulacji bazofilów (opcjonalnie); 4) badanie mikrobiologiczne

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>udokumentowana nietolerancja kolistyny (nietolerancję kolistyny można wykazać poprzez spadek FEV₁ lub FVC po rozpoczęciu leczenia kolistyną podawaną wziewnie lub dodatni wynik testu degranulacji bazofilów z kolistyną).</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie należy kontynuować cyklicznie dopóki świadczeniobiorca odnosi korzyści z włączenia tobramycyny do schematu leczenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia</p> <p>1) nadwrażliwość na tobramycynę, inny aminoglikozyd czy substancję pomocniczą;</p> <p>2) upośledzenie słuchu (z dużą ostrożnością należy rozważyć stosowanie leku u świadczeniobiorcy przyjmującego inne leki ototoksyczne);</p> <p>3) uszkodzenie nerek (stężenie kreatyniny w surowicy nie mniejsze niż 2 mg/dl lub mocznika nie mniejsze niż 40 mg/dl);</p> <p>4) krwioplucie nie mniejsze niż 60 cm³ na dobę w okresie 30 dni przed pierwszym podaniem tobramycyny;</p> <p>5) stwierdzenie ropnia płuca w RTG klatki piersiowej.</p>	<p>Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami powinien wynosić 12 godzin.</p> <p>Po 28 dniach leczenia tobramycyną, preparat należy odstawić na okres następnych 28 dni.</p> <p>Należy przestrzegać 28-dniowych naprzemiennych cykli aktywnego leczenia z 28-dniową przerwą w leczeniu (28 dni leczenia na przemian z 28-dniowymi przerwami w podawaniu leku).</p>	<p>potwierdzające oporność <i>P. aeruginosa</i> na kolistynę oraz potwierdzające wrażliwość drobnoustroju na tobramycynę;</p> <p>5) RTG klatki piersiowej;</p> <p>6) badanie spirometryczne przed i po podaniu kolistyny (2 mln j.m.) w celu potwierdzenia nietolerancji leku;</p> <p>7) audiometria</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>2.1 Badanie przeprowadzane po 2, 3, 5 i 6 cyklu leczenia:</p> <p>1) badanie mikrobiologiczne;</p> <p>2) badanie spirometryczne (badanie spirometryczne należy dodatkowo wykonać w 2 i 4 tygodniu terapii).</p> <p>2.2 Badanie przeprowadzanie w 48 tygodniu leczenia (po zakończeniu 6 cykli leczenia) :</p> <p>1) stężenie kreatyniny;</p> <p>2) stężenie mocznika;</p> <p>3) badanie mikrobiologiczne;</p> <p>4) badanie spirometryczne;</p> <p>5) badanie słuchu - audiometria</p>

Źródło: opracowanie na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 roku* [16]

4. Interwencja – tobramycyna

Produkt leczniczy Bramitob® został dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej dnia 17 kwietnia 2007 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Torrex Chiesi Polska Sp. z o. o., natomiast producentem Chiesi Farmaceutici S.P.A. Bramitob® dostępny jest w postaci roztworu do nebulizacji. Każdy pojemnik jednodawkowy o pojemności 4 ml zawiera 300 mg tobramycyny [4].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) tobramycyna należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki stosowane w zakażeniach; leki przeciwbakteryjne do stosowania wewnętrznego; inne aminoglikozydy; kod ATC: J 01 GB 01 [4].

4.1. Działanie leku

Tobramycyna jest antybiotykiem aminoglikozydowym wytwarzanym przez *Streptomyces tenebrarius*. 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 [4].

4.2. Zarejestrowane wskazanie

Bramitob[®] jest wskazany w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat i powyżej [4].

4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Bramitob[®] jest przeznaczony wyłącznie do podawania drogą wziewną z wykorzystaniem nebulizatora [4].

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 Bramitob[®] należy go odstawić na okres następnych 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) [4].

Nie wykazano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Bramitob[®] u pacjentów w wieku poniżej 6 lat [4].

Dawkowania nie ustala się w zależności od masy ciała pacjenta. Każdemu pacjentowi podaje się zawartość jednego pojemnika jednodawkowego produktu leczniczego Bramitob[®] (300 mg tobramycyny) dwa razy na dobę [4].

Leczenie tobramycyną należy kontynuować cyklicznie, dopóki w opinii lekarza pacjent odnosi korzyści kliniczne ze stosowania produktu leczniczego Bramitob[®] w ramach schematu leczenia. Jeśli nastąpi widoczne pogorszenie kliniczne stanu płuc, należy rozważyć wprowadzenie dodatkowego leczenia przeciwko bakteriom *Pseudomonas* [4].

Nie określono maksymalnej tolerowanej dawki dobowej produktu leczniczego Bramitob[®] [4].

4.4. Działania niepożądane

W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Bramitob[®] (z udziałem 356 pacjentów) działania niepożądane dotyczyły najczęściej układu oddechowego (kaszel, kaszel z odpluwaniem, dysfonia) [4].

W tabeli poniżej przedstawiono częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) oraz bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$) działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Bramitob[®] [4].

Tabela 3.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Bramitob[®]

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Kandydoza jamy ustnej	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy, niedosłuch, głuchota neurosensoryczna	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel, kaszel z odpluwaniem, dysfonia	Często
	Zmniejszenie wartości natężonej objętości wydechowej, duszność, rzęzenia, krwioplucie, ból gardła	Niezbyt często

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.1. Komparator [REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. Analiza systemu refundacji

6.1. Sposób finansowania tobramycyny (Bramitob[®])

Tobramycyna (Bramitob[®]) jest finansowana w ramach *Programu lekowego leczenia przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u świadczeniobiorców z mukowiscydozą*. Na podstawie kryteriów kwalifikacji stwierdzono, że program ten obejmuje chorych opornych na kolistynę lub z udokumentowaną nietolerancją kolistyny [16]. Zgodnie z *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 roku* cena hurtowa brutto i wysokość limitu finansowania 56 pojemników jednodawkowych o pojemności 4 ml produktu leczniczego Bramitob[®] wynosi 8 898,12 PLN [16]. Dokładne dane przedstawiono w poniższej tabeli.

W przypadku chorych, u których nie stwierdzono oporności lub nietolerancji na kolistynę tobramycyna nie jest finansowana ze środków publicznych. Zatem celem raportu HTA, będzie określenie zasadności stosowania tobramycyny w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u wszystkich chorych z mukowiscydozą bez względu na stwierdzoną lub nie oporność albo nietolerancję na kolistynę.

Tabela 4.


Grupa limitowa, cena, limit finansowania oraz poziom odpłatności dla produktu leczniczego Bramitob[®] finansowanego ze środków publicznych w ramach Programu lekowego leczenia przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (chorzy z opornością lub nietolerancją na kolistynę)









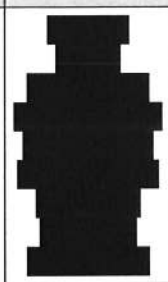
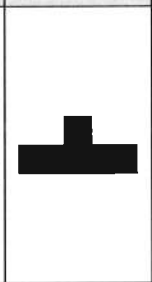



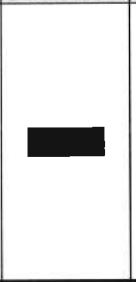

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wartość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Tobramycynum	Bramitob [®] , płyn do inhalacji z nebulizatora w pojemniku jednodawkowym 300 mg/4 ml	56 poj. a 4 ml	1081.0, Tobramycynum	8316	8898,12	8898,12	Bezpłatnie


Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 roku* [16]

W leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą bez względu na istnienie lub brak oporności albo nietolerancji na kolistynę tobramycyna może być finansowana w ramach *Programu lekowego* po uwzględnieniu zmiany w kryteriach kwalifikacji chorych (tj. usunięciu kryterium: oporność na kolistynę lub udokumentowana nietolerancja kolistyny). Ponadto, zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (dalej nazwaną: *Ustawą refundacyjną*) [35] tobramycyna może być również finansowana w ramach *Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*. Preparat Bramitob[®] kwalifikuje się do nadania mu kategorii dostępności refundacyjnej – za odpłatnością ryczałtową, gdyż spełnia on kryteria z art. 14 ust. 1 pkt. 2 lit a *Ustawy refundacyjnej*, co przedstawiono poniżej.

Preparat Bramitob[®] wymaga ciągłego stosowania dłużej niż 30 dni (w naprzemiennych cyklach podawania i przerwy w podawaniu leku trwających po 28 dni).

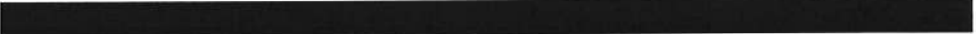






7. Wstępny przegląd niesystematyczny

Przeprowadzono przegląd niesystematyczny badań w głównej bazie medycznej Medline. Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do interwencji (tobramycyna) i populacji (*Pseudomonas*). Dodatkowo wprowadzono filtr odnośnie do metodyki (badania randomizowane).

Odnaleziono 2 badania randomizowane, porównujące tobramycynę w postaci płynu do inhalacji 

W badaniu 

 W grupie tobramycyny wykazano poprawę w funkcjonowaniu płuc (mierzonym parametrem FEV₁) na poziomie średnio 6,7% (p=0,006), podczas gdy różnica w grupie  wyniosła 0,37% i nie była statystycznie istotna. Zmniejszenie ilości wydzieliny płucnej w obu grupach było istotne statystycznie. Po 4-tygodniowym cyklu leczenia nie

zaobserwowano wystąpienia silnie lekoopornych szczepów bakterii. Profil bezpieczeństwa obu antybiotyków był zadowalający.

W kontynuacji badania [REDACTED]

Zaobserwowano przewagę tobramycyny nad [REDACTED] w zmianie FEV₁. Spadek w grupie [REDACTED] wyniósł -0,88 % miesięcznie a w grupie tobramycyny wykazano poprawę 0,35 % miesięcznie (p=0,0002). W celu potwierdzenia tej przewagi w dłuższym okresie czasu (5 miesięcy) niezbędne są badania przeprowadzone z udziałem większej grupy chorych.

8. Proponowane kierunki analityczne i zakres analiz

8.1. Analiza kliniczna

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo tobramycyny oraz kolistyny.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytocznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [1], *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 [24] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0 [10]. Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka):

- **populacja:** chorzy z mukowiscydozą w wieku od 6 lat z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa*;
- **interwencja:** tobramycyna w postaci roztworu podawana drogą wziewną w dawce 300 mg dwa razy na dobę;

- **komparatory:**

[REDACTED]

- **punkty końcowe:** wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. jakość życia, zgony, ocena poprawy czynności płuc (wartość należna FEV₁ (ang. *forced expiratory volume in 1 second* - natężona objętość wydechu pierwszosekundowa)) oraz profil bezpieczeństwa;

- **metodyka:**

- badania wtórne takie jak: przeglądy systematyczne z lub bez metaanaliz spełniające kryterium populacji i interwencji (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*);

- o badania eksperymentalne (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne dla ocenianej technologii medycznej (dodatkowa ocena bezpieczeństwa tobramycyny), badania dwuramienne⁸; badania „head-to-head”; publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej dotyczącej stosowania tobramycyny u chorych z mukowiscydozą w wieku od 6 lat z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa* powinna być ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Bramitob[®] w porównaniu [REDACTED].

W analizie ekonomicznej dokonana zostanie ocena kosztów wynikających ze zużycia zasobów związanych z leczeniem chorych z mukowiscydozą w wieku od 6 lat z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa*. 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* analiza ekonomiczna przeprowadzona zostanie z perspektywy poszerzonej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z *Ustawą z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy (pacjenta) oraz jedynie z perspektywy płatnika publicznego.

Wybór techniki analitycznej zastosowanej w analizie ekonomicznej zależy będzie od dowodów naukowych, odnalezionych w przeglądzie systematycznym. Jeżeli na podstawie tych dowodów możliwa będzie ocena różnic w skuteczności pomiędzy

⁸ w przypadku badań z dwoma lub większą liczbą ramion, nie wyodrębniano danych dla pojedynczych ramion na potrzeby przedstawienia wyników leczenia przed i po zastosowaniu tobramycyny

tobramycyną i [REDACTED], kalkulacja opłacalności zostanie prawdopodobnie przeprowadzona techniką kosztów-użyteczności. Wynikiem analizy prawdopodobnie będzie wyznaczenie współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*).

[REDACTED]

Istotnym elementem analizy ekonomicznej będzie analiza wrażliwości, która zostanie przeprowadzona dla parametrów mających istotny wpływ na wynik oraz dla tych danych wejściowych do modelu, których oszacowanie będzie wiązało się z niepewnością lub ograniczeniami.

8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy finansowej jest określenie możliwych skutków dla budżetu płatnika związanych ze zmianą kryteriów kwalifikacji chorych do *Programu lekowego leczenia przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u świadczeniobiorców z mukowiscydozą* poprzez usunięcie kryterium dotyczącego

[REDACTED]

możliwości stosowania tobramycyny (Bramitob®) jedynie u chorych, u których stwierdzono oporność lub nietolerancję na kolistynę

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego) 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*. Ponadto, zgodnie z Wytycznymi AOTM w przypadku współpłacenia analiza zostanie wykonana również z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta.

Horyzont czasowy analizy będzie obejmował pierwsze dwa lata od daty wprowadzenia zmiany w kryteriach kwalifikacji chorych do *Programu lekowego leczenia przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u świadczeniobiorców z mukowiscydozą* zgodnie z Wytycznymi AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce) oraz treścią art. 11 ust. 3 pkt. 3 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, który nakazuje wydać pierwszą decyzję refundacyjną na okres dwóch lat.

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie wpływu na budżet uwzględnione zostaną dwa scenariusze: „istniejący” i „nowy”. Scenariusz „istniejący”, zakładał będzie, że tobramycyna jest finansowana ze środków publicznych w ramach obecnie obowiązującego *Programu lekowego leczenia przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u świadczeniobiorców z mukowiscydozą*. W scenariuszu „nowym” przyjęta zostanie natomiast sytuacja, w której zostaną zmienione kryteria kwalifikacji chorych do *Programu lekowego* i tobramycyna będzie mogła być finansowana u wszystkich chorych bez względu na stwierdzoną lub nie oporność albo nietolerancję na kolistynę. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony zostanie jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

W przypadku wykazania wzrostu kosztów w perspektywie płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) związanych ze zmianą kryteriów kwalifikacji chorych do *Programu lekowego leczenia przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u świadczeniobiorców z mukowiscydozą* zostanie wykonana dodatkowo analiza racjonalizacyjna.

9. Załączniki

9.1. Spis tabel

Tabela 1. Najczęściej zalecany dobór antybiotyków zależnie od patogenów stwierdzanych w wydzielinie oskrzelowej 34

Tabela 2. Opis *Programu lekowego leczenia przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą* (ICD-10 E 84) 37

Tabela 3. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Bramitob® 40

Tabela 4. Grupa limitowa, cena, limit finansowania oraz poziom odpłatności dla produktu leczniczego Bramitob® finansowanego ze środków publicznych w ramach *Programu lekowego leczenia przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u świadczeniobiorców z mukowiscydozą* (chorzy z opornością lub nietolerancją na kolistynę) 46

..... 48

9.2. Spis rysunków

Rysunek 1. Błędne koło zapalenia w mukowiscydozie 19

1. [http://www.uptodate.com/contents/tobramycin-in-cystic-fibrosis-clinical-topics](#)

2. [http://www.uptodate.com/contents/tobramycin-in-cystic-fibrosis](#) Eur Respir J 2002; 20: 653

3. [http://www.uptodate.com/contents/tobramycin-in-cystic-fibrosis](#) Symposium Naukowy

4. [http://www.uptodate.com/contents/tobramycin-in-cystic-fibrosis](#)

5. <http://www.ptki.pl/getFile.php?id=108>

6. [http://www.uptodate.com/contents/tobramycin-in-cystic-fibrosis](#) Tomaszewska A. *Bal J* identyfikacja i leczenie

7. [http://www.uptodate.com/contents/tobramycin-in-cystic-fibrosis](#) Dąb D, P. *Zeszyt* diagnostyka i leczenie

8. [http://www.uptodate.com/contents/tobramycin-in-cystic-fibrosis](#)

9. [http://www.uptodate.com/contents/tobramycin-in-cystic-fibrosis](#)

10. [http://www.uptodate.com/contents/tobramycin-in-cystic-fibrosis](#) CBAD. Eksperytyza naukowa wykonana na zlecenie Ministerstwa Zdrowia

11. [http://www.uptodate.com/contents/tobramycin-in-cystic-fibrosis](#) <http://www.wbi.jaw.pl/zip/download/cbad.pdf> data: 06

12. [http://www.uptodate.com/contents/tobramycin-in-cystic-fibrosis](#) Mazurek P, Chiron Z, Ward G. *In* Efficacy on lung function and safety of

13. [http://www.uptodate.com/contents/tobramycin-in-cystic-fibrosis](#) multiple courses of tobramycin 300mg/mL nebuliser solution (Bramitob)

14. [http://www.uptodate.com/contents/tobramycin-in-cystic-fibrosis](#) in patients with cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection

15. [http://www.uptodate.com/contents/tobramycin-in-cystic-fibrosis](#) results from a 26-week extension phase. *Journal of Cystic Fibrosis*, Volume 11

16. [http://www.uptodate.com/contents/tobramycin-in-cystic-fibrosis](#) [http://www.uptodate.com/contents/tobramycin-in-cystic-fibrosis](#)

17. [http://www.uptodate.com/contents/tobramycin-in-cystic-fibrosis](#) Nottingham University Hospitals Children and Young Persons Cystic Fibrosis

18. [http://www.uptodate.com/contents/tobramycin-in-cystic-fibrosis](#) Unit. [http://www.uptodate.com/contents/tobramycin-in-cystic-fibrosis](#) Guidelines

19. [http://www.uptodate.com/contents/tobramycin-in-cystic-fibrosis](#) <http://www.nottinghamhealth.nhs.uk/clinicalguidelines/Respiratory/3%20CF%20>

20. [http://www.uptodate.com/contents/tobramycin-in-cystic-fibrosis](#) [http://www.uptodate.com/contents/tobramycin-in-cystic-fibrosis](#) guidelines%20recommended%20AUG%2

21. [http://www.uptodate.com/contents/tobramycin-in-cystic-fibrosis](#) 5. Opiewczonem Ministra Zdrowia

22. [http://www.uptodate.com/contents/tobramycin-in-cystic-fibrosis](#)

23. [http://www.uptodate.com/contents/tobramycin-in-cystic-fibrosis](#)

24. [http://www.uptodate.com/contents/tobramycin-in-cystic-fibrosis](#) <http://www.mz.gov.pl/www/index?mfc=49&ms=33&mf=1&mf>

25. [http://www.uptodate.com/contents/tobramycin-in-cystic-fibrosis](#) 6.10.2012r

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]