



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej
ceny leku Bramitob (tobramycyna)**

we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc
wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z
mukowiscydozą

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-7/2013

Data ukończenia: 26 czerwca 2013

Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

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

Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK – data otrzymania opinii/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
[REDACTED]	TAK 20.05.2013	NIE	TAK
[REDACTED]	NIE	NIE	NIE
[REDACTED]	TAK 29.05.2013	NIE	TAK
[REDACTED]	NIE	NIE	NIE
[REDACTED]	NIE	NIE	NIE
[REDACTED]	NIE	NIE	NIE
[REDACTED]	TAK 28.05.2013	NIE	TAK
[REDACTED]	NIE	NIE	NIE
[REDACTED]	NIE	NIE	NIE
[REDACTED]	TAK 04.06.2013	TAK	TAK

Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej

Nie dotyczy

Wykaz skrótów

■	■
Agencja, AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
CF	ang. <i>Cystic Fibrosis</i> - mukowiscydoza
CFTR	ang. <i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Receptor</i> - błonowy kanał chlorkowy
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
DPI	ang. <i>dry powder for inhalation</i> – suchy proszek do inhalacji
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
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HUI	ang. <i>Health Utility Index</i> - Indeks Użyteczności Zdrowia
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
j.m.	jednostki międzynarodowe
■	■
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MIC	ang. <i>minimal inhibitory concentration</i> minimalne stężenie hamujące;
MRSA	ang. <i>methicillin resistant Staphylococcus aureus</i> – metycylinooporny szczep <i>Staphylococcus aureus</i>
MU	ang. <i>Megaunits</i> - miliony jednostek międzynarodowych/mega j.m.
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NZF	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
PLC	placebo
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> - okresowy raport o bezpieczeństwie
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań	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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)
■	■
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
TOB	tobramycyna
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Wykaz oznaczeń

■ oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

■ oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	6
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	7
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	8
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	9
2.4. Problem zdrowotny.....	9
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	10
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	10
2.5.2. Status rejestracyjny	11
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3. Ocena analizy klinicznej	16
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	16
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	16
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	21
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	21
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	25
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	25
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	25
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	25
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	25
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	27
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	28
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	30
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	31
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	32
4. Ocena analizy ekonomicznej	33
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	33
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	33
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	37
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	37
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	38
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	38
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	39
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	39
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	43
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	43
5. Ocena analizy wpływu na budżet	43
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	43

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	45
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	47
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	47
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	51
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	51
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	52
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	53
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	53
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	54
9.1. Rekomendacje kliniczne	54
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	55
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	56
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	57
11. Opinie ekspertów.....	58
12. Kluczowe informacje i wnioski	60
13. Źródła.....	64
14. Załączniki	65

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

25-4-2013 MZ-PLA-460-16088/KKU/13

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Bramitob (tobramycinum) płyn do inhalacji z nebulizatora, 300 mg, 56 poj. 4 ml kod EAN: 5909999945976

Wnioskowane wskazanie: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

Bezpłatnie (lek stosowany w ramach programu lekowego)

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

██████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- ██████████
- Inne: (analiza problemu decyzyjnego)

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 25 kwietnia 2013 roku, do AOTM wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia, pismo znak: MZ-PLA-460-16088-56/KKU/13 (pismo z dnia 25 kwietnia 2013 roku), w przedmiocie przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla leku:

- Bramitob (tobramycinum) 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.

Wraz z wnioskiem przekazano następujące analizy:

- Analiza Problemu Decyzyjnego - Bramitob (tobramycyna) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą, Wersja 1.1 [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o.
- Analiza Kliniczna - Bramitob (tobramycyna) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą, Wersja 1.1 [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o.
- Analiza Ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny - Bramitob (tobramycyna) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą, Wersja 1.2; [REDACTED]; MAHTA Sp. z o.o. (12 grudnia 2012)
- Analiza Wpływu Na System Ochrony Zdrowia - Bramitob (tobramycyna) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą, Wersja 1.1; [REDACTED]; MAHTA Sp. z o.o.
- Analiza Racjonalizacyjna - Bramitob (tobramycyna) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą, Wersja 1.0, [REDACTED]; MAHTA Sp. z o.o.

Potwierdzono uiszczenie opłaty za sporządzenie analizy weryfikacyjnej AOTM.

W dniu 17 maja 2013 roku poinformowano MZ o niezgodnościach przedłożonych analiz dla produktu leczniczego Bramitob (tobramycyna), względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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 (Dz. U. 2012 nr 0 poz. 388). W dniu 6 czerwca 2013 roku do AOTM wpłynęły uzupełnione analizy wnioskodawcy przekazane przez MZ.

Wraz z uzupełnieniami przekazano następujące dokumenty:

- Analiza Problemu Decyzyjnego - Bramitob (tobramycyna) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą, Wersja 1.2; [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o.
- Analiza Kliniczna - Bramitob (tobramycyna) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą, Wersja 1.2; [REDACTED]; MAHTA Sp. z o.o.
- Analiza Ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny - Bramitob (tobramycyna) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą, Wersja 1.2; [REDACTED]; MAHTA Sp. z o.o. (12 grudnia 2012)¹

- Analiza Wpływu Na System Ochrony Zdrowia - Bramitob (tobramycyna) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą, Wersja 1.2; [REDAKTOWANE]; MAHTA Sp. z o.o
- Analiza Racjonalizacyjna - Bramitob (tobramycyna) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą, Wersja 1.2, [REDAKTOWANE]; MAHTA Sp. z o.o.

Oceniana technologia medyczna Bramitob (tobramycyna) jest obecnie refundowana ze środków publicznych w programie lekowym *Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E84)*. Przedmiotowa ocena dotyczy zasadności zmiany kryteriów kwalifikacji chorych do programu lekowego leczenia przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u świadczeniobiorców z mukowiscydozą [REDAKTOWANE]

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nebulizowana tobramycyna była już trzykrotnie (jeden raz w 2010 i dwukrotnie 2008) oceniana przez AOTM. Wszystkie rekomendacje dotyczyły produktu leczniczego Bramitob. Stanowiska uznają za zasadne finansowanie Bramitobu ze środków publicznych w ramach programu terapeutycznego w II linii leczenia, z uwagi na wysoki koszt leku i zagrożeniem rozwojem antybiotykooporności.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko RK
Stanowisko RK nr 22/7/2010 z dnia 29.03.2010	<p><u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych tobramycyny (Bramitob) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>P. aeruginosa</i> u pacjentów z mukowiscydozą w wieku > 6 lat, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> 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. RK uważa za zasadne utrzymanie finansowania wziewnej tobramycyny w ramach istniejącego programu zdrowotnego, jako leku drugiego rzutu.</p>
Stanowisko RK nr 65/18/2008 z dnia 28.11.2008	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie tobramycyny (Bramitob) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>P. aeruginosa</i> u pacjentów z mukowiscydozą w wieku > 6, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Przedstawiony ponownie RK 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 zapewnią udostępnienie w ramach wykazu leków refundowanych, natomiast może zapewnić stosowanie w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego prowadzonego przez NFZ, co RK rekomendowała w uchwale z dnia 9.06.2008.</p>
Uchwała RK nr 27/08/2008 z dnia 9.06.2008	<p><u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje MZ finansowanie w ramach programu terapeutycznego leczenia wziewną tobramycyną pacjentów w wieku >6 lat z mukowiscydozą o średnio ciężkiej i ciężkiej postaci (FEV1 poniżej 70% normy) i z udowodnionym przewlekłym zakażeniem dróg oddechowych <i>P. aeruginosa</i>, którzy nie mogą być leczeni wziewną kolistyną z powodu jej nietolerancji lub lekooporności bakterii. Bezwzględnym warunkiem akceptacji programu powinno być obniżenie kosztu wziewnej tobramycyny do poziomu efektywności kosztowej rekomendowanej przez WHO.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Leczenie wziewną tobramycyną u części pacjentów z mukowiscydozą zakażonych <i>P. aeruginosa</i>, u których stwierdzono nadwrażliwość na kolistynę lub jej nietolerancję lub w przypadku stwierdzonej oporności bakterii na kolistynę, jest jedynym możliwym leczeniem wziewnym. W badaniach wykazano poprawę w zakresie wybranych parametrów klinicznych (na przykład zmniejszenie potrzeby podawania antybiotyków iv) po stosowaniu tobramycyny. Biorąc pod uwagę bardzo wysoki koszt terapii oraz względy kliniczne i mikrobiologiczne celowe jest stosowanie jej wyłącznie w ramach programu terapeutycznego, który powinien zapewnić ściśle stosowanie kryteriów kwalifikacji do leczenia i nadzór nad prowadzonym leczeniem.</p>

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Technologie alternatywne, tj. kolistyna w nebulizacji, nie były oceniane przez AOTM.

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

„Mukowiscydoza (CF) to genetycznie uwarunkowane zaburzenie wydzielania przez gruczoły zewnątrzwydzielniczych, dotyczące głównie układów oddechowego i pokarmowego”.

Epidemiologia

„CF to najczęściej występująca w populacji białej choroba dziedziczona autosomalnie recesywnie. Częstość występowania w Europie 1/25 000-1/1 800 urodzeń, w Polsce 1/5 000. Bezobjawowi nosiciele 2-5% białej populacji. Populacja chorych w Polsce – około 1500 osób”.

Etiologia i patogeneza

Przyczyną choroby jest mutacja genu odpowiedzialnego za syntezę błonowego kanału chlorkowego CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), który znajduje się na długim ramieniu chromosomu 7. Zmiany chorobowe dotyczą transportu sodu i wody przez komórki gruczołów wydzielania zewnętrznego. Zmienia się skład chemiczny i właściwości fizyczne śluzu oskrzelowego.

Do rozpoznania mukowiscydozy upoważnia stwierdzenie:

1. przynajmniej jednego objawu klinicznego występującego w chorobie, lub
2. występowania CF u rodzeństwa i/lub rodziców, lub
3. dodatniego wyniku badania przesiewowego noworodków w kierunku mukowiscydozy;

łącznie z potwierdzeniem dysfunkcji białka CFTR za pomocą jednego z poniższych badań:

4. próba potowa – wykazanie znamiennej wysokiej wartości chlorków w pocie,
5. badanie molekularne – wykrycie mutacji w genie CFTR w obu allelach,
6. pomiar potencjałów elektrycznych błony śluzowej nosa – wykazanie dużej przelnobłonkowej różnicy potencjałów.

Obraz kliniczny

Mukowiscydoza jest chorobą ogólnoustrojową o różnorodnej ekspresji klinicznej.

Objawy ze strony układu oddechowego (postać pełnoobjawowa CF):

- przewlekły i napadowy kaszel;
- nawracające i przewlekłe zapalenia płuc, zapalenia oskrzelików, obturacyjne zapalenia oskrzeli;
- krwioplucie;
- przewlekłe zakażenie pałeczką ropy błękitnej i/lub gronkowcem złocistym;
- zmiany w RTG - nawracająca niedodma, rozdęcie, rozstrzenie oskrzeli;
- polipy nosa;
- przewlekłe zapalenie zatok obocznych nosa.

Objawy ze strony układu pokarmowego (postać pełnoobjawowa CF):

- niedrożność smółkowa lub jej ekwiwalenty;
- zespół czopa smółkowego;
- przedłużająca się żółtaczką noworodków;
- cuchnące, tłuszczowe, obfite stolce;
- objawy zespołu złego wchłaniania;

- wypadanie śluzówki odbytnicy;
- marskość żółciowa wątroby;
- kamica żółciowa u dzieci;
- nawracające zapalenie trzustki u dzieci;
- skręt jelit w okresie płodowym.

Oprócz tego w przebiegu mukowiscydozy mogą wystąpić inne objawy choroby jak: niedobór wysokości i masy ciała, „słony pot”, palce pałeczkowate, odwodnienie hiponatremiczne i zasadowica hipochloremiczna o niejasnej etiologii, nawracające obrzęki ślinianek przyusznych, *acrodermatitis enteropathica*, hipoprotrombinemia po okresie noworodkowym, inne objawy niedoboru witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, azoospermia/oligospermia.

Poważnym problemem są przewlekłe zakażenia układu oddechowego m.in. *Pseudomonas aeruginosa* (pałeczką ropy błękitnej), których częstość narasta wraz z wiekiem pacjenta. Wiążą się one z szybszym pogarszaniem się czynności płuc, słabszym rozwojem fizycznym, zwiększoną liczbą hospitalizacji i koniecznością stosowania antybiotyków oraz prawdopodobnie z większą śmiertelnością.

Leczenie i cele leczenia

Nie ma leczenia przyczynowego. Leczenie chorych na mukowiscydozę musi być kompleksowe i wielospecjalistyczne (pulmonolog, fizjoterapeuta, psycholog, dietetyk i in.). Ze względu na wielonarządową ekspresję choroby obejmuje ono:

- leczenie żywieniowe;
- terapię niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki;
- profilaktykę i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej;
- leczenie powikłań CF.

Przebieg naturalny i rokowanie

Mukowiscydoza ma różny przebieg – od zgonu w pierwszych dniach życia wskutek powikłań niedrożności smółkowej lub ciężkiej niewydolności oddechowej, do pojawienia się pierwszych objawów dopiero po upływie 10-20 lat i tylko niewielkiego skrócenia życia. Najczęściej występuje powoli postępująca destrukcja oskrzeli z zajęciem mięszu płuc, co prowadzi do niewydolności oddechowej i zgonu. Hiposemia sprzyja rozwojowi nadciśnienia płucnego.

Średni czas życia chorego na mukowiscydozę wynosi w USA 25 lat, zaś w Polsce ok. 20 lat (choć także są chorzy w Polsce > 40 lat). Niewydolność oddechowa jest najczęstszym powodem przedwczesnej śmierci u ok. 90% pacjentów, dlatego największą wartość rokowniczą mają wskaźniki układu oddechowego (zwłaszcza FEV₁).

Rokowania pogarsza przewlekła kolonizacja *P. aeruginosa* lub MRSA, zakażenia *B. cepacia*, nadreaktywność oskrzeli, cukrzyca, wystąpienie krwiopłucia lub odmy, niski status społeczno-ekonomiczny. Powikłania ze strony układu pokarmowego nie pogarszają rokowania, jeśli nie prowadzą do niedożywienia.

Źródła: Szczeklik 2012, Wood 2006, Szczeklik 2005, PTP 2002

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Bramitob, płyn do inhalacji z nebulizatora, 300 mg, 56 poj. 4 ml kod EAN: 5909990045976
--	---

Substancja czynna	tobramycyna
Droga podania	Wziewna (przy zastosowaniu nebulizatora)
Mechanizm działania	Tobramycyna jest antybiotykiem aminoglikozydowym wytwarzanym przez <i>Streptomyces tenebrarius</i> . Tobramycyna działa głównie poprzez zaburzanie 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.

Oprócz wnioskowanej technologii lekowej (patrz: tabela powyżej) dopuszczone do obrotu są również inne produkty lecznicze zawierające w swoim składzie tobramycynę. Są to m.in. krople do oczu (zawiesina), krople do oczu (roztwór), maści do oczu oraz roztwór do infuzji ale we wskazaniach odbiegających od wnioskowanego. W ocenianym wskazaniu rejestracyjnym dopuszczone do obrotu są min:

- Bramitob (toqramycyna) roztwór do nebulizacji 0,3 g opakowania 16 poj. a 4ml; 28 poj. a 4 ml
- Tobi (toqramycyna) płyn do inhalacji 0,3 g/5 ml opakowania 56 amp. a 5 ml^{2 3}

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego*

Procedura rejestracyjna	niecentralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1=2 17.04.2007
Wnioskowane wskazanie	Leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , u chorych z mukowiscydozą (w ramach programu lekowego).
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Bramitob jest przeznaczony wyłącznie do podawania drogą wziewną, nie zaś do podawania drogą pozajelitową. Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania produktów leczniczych o działaniu przeciwbakteryjnym. Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą. Zalecana dawka dla dorosłych i dzieci w wieku od 6 lat to zawartość jednego pojemnika jednodawkowanego (300mg) 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 do odstawić na okres następujących 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) Dawkowanie nie ustala się w zależności od masy ciała pacjenta. Każdemu pacjentowi podaje się zawartość jednego pojemnika jednodawkowego produktu leczniczego Bramitob (300 mg tobramycyna) dwa razy na dobę. Leczenie tobramycyną należy kontynuować cyklicznie dopóki w opinii lekarza pacjent odnosi korzyści klinicznie ze stosowania produktu leczniczego Bramitob w ramach schematu leczenia. Jeśli nastąpi widoczne pogorszenie kliniczne stanu płuc, należy rozważyć wprowadzenia dodatkowego leczenia przeciwko bakteriom <i>Pseudomonas</i> .
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Nie dotyczy

² <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search?ofs=30> (data dostępu 26.06.2013)

³ http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/4280/original/Urz_dowy_Wykaz_2013_Za_.1.pdf?1365775692 (data dostępu 26.06.2013 r)

Przeciwwskazania	U wszystkich pacjentów z nadwrażliwością na tobramycyna, na jakikolwiek inny amino glikozyd lub na jakikolwiek składnik pomocniczy leku. Jest ono również przeciwwskazane u pacjentów otrzymujących silne leki moczopędne, takie jak: furosemid lub kwas etakrynowy, które wykazują działanie ototoksyczne.
Lek sierocy (TAK/NIE)	Nie

*- informacje w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego Bramitob (tobramycyna)

Tobramycyna jest dopuszczona do obrotu na terenie USA, na stronie internetowej FDA zidentyfikowano informacje o dopuszczeniu do obrotu w dniu 22 grudnia 1997 roku dotyczy produktu leczniczego Tobi (tobramycyna) roztwór do inhalacji 300 mg/5 ml.

Źródło: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> (data dostępu 26.06.2013 r.)

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	[REDAKTOWANE]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Opis proponowanej zmiany programu lekowego

Tabela 5. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	[REDAKTOWANE]
Cel programu	[REDAKTOWANE]
Kryteria włączenia do programu	[REDAKTOWANE]
Kryteria wyłączenia z programu	[REDAKTOWANE]
Dawkowanie i sposób podawania	[REDAKTOWANE]
Monitorowanie leczenia	[REDAKTOWANE]

	[Redacted content]
Kryteria zakończenia udziału w programie	[Redacted content]

[Redacted content]

[REDACTED]

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

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]			

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu przewlekłe zapalenie płuc wywołane *P. aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wielka Brytania	Cystic Fibrosis Trust 2011	Zaleca się długotrwałą antybiotykoterapię wziewną w przypadku przewlekłych zakażeń <i>P. aeruginosa</i> . Zalecenia nie wymieniają nazw substancji czynnych antybiotyków wziewnych.
Wielka Brytania	Cystic Fibrosis Trust 2009	Wytyczne leczenia pacjentów z przewlekłym zakażeniem <i>P. aeruginosa</i> : <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z przewlekłym zakażeniem <i>P. aeruginosa</i> należy rozważyć regularne leczenie antybiotykami wziewnymi [Rekomendacja A[^]] • Jako leczenie początkowe należy zastosować wziewną kolistynę [Rekomendacja D^{^^^}] • W przypadku nietolerancji kolistyny lub gdy postęp kliniczny nie jest satysfakcjonujący, należy zastosować wziewną tobramycynę w dawce 300 mg dwa razy dziennie przez 28 dni, a następnie należy ją odstawić na okres następnych 28 dni. Powinno się powtórzyć cykl leczenia tobramycyną [Rekomendacja C^{^^}]. Wytyczne wymieniają antybiotyki wziewne stosowane w przebiegu mukowiscydozy: tobramycyna (Tobi), kolistyna (Colomycin, Promixin)
Europa	European Cystic Fibrosis Society 2009	W zalecenia przedstawiono rekomendacje dotyczące stosowania leków w inhalacjach w terapii mukowiscydozy. W przypadku antybiotyków stosowanych w inhalacjach w leczeniu zakażeń <i>Pseudomonas aeruginosa</i> rekomendowane jest stosowanie tobramycyny (Rekomendacja A* wg Oxford Center for Evidence-based Medicine Levels of Evidence, maj 2001) oraz kolistyny (Rekomendacja B** Oxford Center for Evidence-based Medicine Levels of Evidence, maj 2001). Stosowanie leczenia co drugi miesiąc może zmniejszyć rozwój oporności na antybiotyki, która obserwowana jest podczas terapii ciągłej (Rekomendacja B** Oxford Center for Evidence-based Medicine Levels of Evidence, maj 2001) Rekomendacja wymienia nazwy handlowe dla tobramycyny (Tobi, Bramitob)
Polska	Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy 2009	W utrwalonym zakażeniu dróg oddechowych przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> wskazane jest przewlekłe podawanie antybiotyku w inhalacji. Stosowane są: kolistyna i tobramycyna. Leczenie może być prowadzone w trybie ciągłym (kolistyna) lub sekwencyjnym (tobramycyna). Tobramycyna w inhalacji wykazuje większą skuteczność od kolistyny Rekomendacja nie wymienia nazw handlowych produktów leczniczych dla substancji czynnej tobramycyna.
Australia	Cystic Fibrosis Australia 2008	Dzieci z przewlekłym zakażeniem <i>P. aeruginosa</i> mogą wymagać zastosowania doustnej cyprofloksacyny oraz wziewnej antybiotykoterapii (np. tobramycynę) w przypadku zaostrzeń. Rekomendacja nie wymienia nazw handlowych produktów leczniczych.
USA	Cystic Fibrosis Foundation 2007	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z mukowiscydozą > 6 lat, zakażenie <i>P. aeruginosa</i> umiarkowane do ostrego – zdecydowanie zalecana wziewna tobramycyna [poziom dowódów: dobry (3 badania RCT, przegląd Cochran'a, inne); zysk terapii netto (korzyści minus szkody): znaczny] • pacjenci z mukowiscydozą > 6 lat, zakażenie <i>P. aeruginosa</i> łagodne – zalecana wziewna tobramycyna przeciw zaostrzeniom [poziom dowódów: dostateczny (2 badania RCT); zysk terapii netto: umiarkowany] • pacjenci z mukowiscydozą > 6 lat, zakażenie <i>P. aeruginosa</i> – brak wystarczających dowodów za/przeciw kolistynie, gentamycynie, ceftazydymowi [poziom dowódów: niski (2 RCT); zysk terapii netto: mały] • pacjenci z mukowiscydozą > 6 lat, zakażenie <i>P. aeruginosa</i> – zalecana azytromycyna [poziom dowódów: dostateczny (2 badania RCT + inne); zysk terapii netto: znaczny] Rekomendacja nie wymienia nazw handlowych substancji leczniczych.

*Rekomendacja A: dobre dowody naukowe sugerujące, iż korzyści kliniczne znacznie przewyższają potencjalne ryzyko. Klinicyści powinni rozważyć stosowanie tej terapii w grupie kwalifikujących się chorych (1. poziom badań, tj. przegląd systematyczny co najmniej dwóch badań randomizowanych lub badania randomizowane z grupą kontrolną o dobrej jakości i wystarczająco licznej grupie badanej);

**Rekomendacja B: co najmniej zadawalające dowody naukowe sugerujące, iż korzyści kliniczne znacznie przewyższają potencjalne ryzyko. Klinicyści powinni rozważyć stosowanie tej terapii w grupie kwalifikujących się chorych (2. lub 3. poziom badań (badanie kohortowe lub kliniczno-kontrolne albo przeglądy systematyczne zawierające tego rodzaju badania) lub ekstrapolacja z 1. poziomu badań).

[^]Rekomendacja A: przynajmniej jedna meta-analiza, przegląd systematyczny lub badanie RCT (1++ , wysokiej jakości meta-analiza, przegląd systematyczny badań RCT lub badania RCT z bardzo niskim ryzykiem błędów), bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej; lub dowody składające się głównie z badań ocenianych jako 1 + (poprawnie przeprowadzona meta-analiza, przegląd systematyczny bądź badania RCT z niskim ryzykiem błędów), bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej, wykazując, spójność wyników;

^{^^}Rekomendacja C: Dowody obejmujące badania ocenione jako 2+ (poprawnie przeprowadzone badanie kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem występowania czynników zakłócających, błędów oraz umiarkowanym prawdopodobieństwem występowania zależności) bądź dowody ekstrapolowane z badań ocenianych jako 2 ++ (wysokiej jakości przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych; wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o bardzo niskim ryzyku występowania czynników zakłócających, błędów oraz wysokim prawdopodobieństwem występowania zależności)

^{^^^}Rekomendacja D: na podstawie: dowodów ocenianych jako 3 (serie przypadków, opisy przypadków) lub 4 (opinia ekspertów) lub ekstrapolowane wyniki z badań ocenianych jako 2+ (poprawnie przeprowadzone badanie kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem występowania czynników zakłócających, błędów oraz umiarkowanym prawdopodobieństwem występowania zależności)

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie przewlekłych zakażeń płuc wywołanych *P. aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDACTED]	Obecnie stosowana są dwa antybiotyki wziewne; kolistyna i toqramycyna. Pierwszy z nich jest finansowany u wszystkich chorych, drugi jedynie w przypadku udokumentowanej nietolerancji lub oporności na kolistynę. Zatem uwzględniając populację, która nie ma stwierdzonej nietolerancji lub oporności na kolistynę można uznać, że średnio około 80% chorych obecnie jest leczonych kolistyną, a w przypadku nietolerancji lub oporności na tę terapię chorzy leczeni są toqramycyną średnio około 10-15%. Szacuję, że średnio około 25-30% populacji chorych nie stosuje ciągłego leczenia.	Kolistyna podawana wziewnie. W Polsce dostępny dla chorych jest to proszek do sporządzania roztworu do inhalacji.	Kolistyną podawaną wziewnie w postaci proszku do sporządzania roztworu do inhalacji.	Toqramycyna podawana wziewnie. Zastosowanie u chorych toqramycyną w porównaniu do kolistyny przyczynia się do uzyskiwania klinicznie i statystycznie istotnej poprawy wskaźników czynnościowych (wzrost FEV1), Przewagę toqramycyny nad kolistyną wykazano również w częstości występowania poprawy stanu klinicznego chorych ocenianej przez badacza na podstawie kwestionariusza Global Rating of Change. W żadnym z analizowanych punktów końcowych nie wykazano przewagi kolistyny.	W przewlekłych zakażeniach dróg oddechowych wywołanych przez <i>P. aeruginosa</i> wskazane jest stosowanie antybiotyku w inhalacji, Zgodnie z <i>Zaleceniami Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy</i> z 2009 roku rekomendowane jest zastosowanie: <ul style="list-style-type: none">• kolistyny w trybie ciągłym w dawce jednorazowej od 500 000 do 2 000 000 j.m. stosowanej 2-3 razy na dobę lub <ul style="list-style-type: none">• toqramycyny podawanej sekwencyjnie w dawce jednorazowej 300 mg stosowanej 2 razy na dobę. Należy jednak podkreślić, że toqramycyna została zarejestrowana wyłącznie do stosowania wziewnego oraz na podstawie dostępnych dowodów naukowych stwierdzono, że jest terapią skuteczniejszą niż kolistyna.
[REDACTED]	Leki stosuje się zgodnie z wrażliwością bakterii.	-	-	Leczenie zgodne z antybiogramem.	Leczenie zgodne z antybiogramem.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> • inhalacje kolistyny - bez ograniczeń wiekowych, refundowane; korzysta ~50% chorych spełniających kryteria do stosowania (oszacowanie własne) • dotychczasowy Program Terapeutyczny; korzysta ~10% chorych spełniających kryteria nowej wersji Programu (oszacowanie własne) • inhalacje aztreonamu dla chorych powyżej 18 roku, bez refundacji; w Polsce znany jest 1 chory, stosujący nieregularnie, na koszt własny • brak przewlekłej antybiotykoterapii wziewnej; ~40% chorych (oszacowanie własne) 	Dotychczasowe, wyżej wymienione opcje.	Nebulizacje kolistyny.	Najlepiej udokumentowana skuteczność dotyczy tobramycyny w nebulizacji.	Tobramycyna w nebulizacji.
[REDAKTOWANE]	<p>Obecnie w leczeniu zakażeń płuc wywołanych przez <i>P. aeruginosa</i> stosowane są dwa antybiotyki wziewne: kolistyną i tobramycyną. Pierwszy z nich jest finansowany w ramach listy leków refundowanych, drugi w ramach programu lekowego pod warunkiem udokumentowanej nietolerancji kolistyny lub wystąpienia oporności <i>P. aeruginosa</i> na kolistynę</p> <p>Zdecydowana większość chorych z zakażeniem <i>P. aeruginosa</i> obecnie jest leczonych kolistyną, a w przypadku nietolerancji lub oporności na tą terapię chorzy leczeni są tobramycyną - dotyczy to około 5-10% przypadków.</p>	Częściowo kolistyna podawana wziewnie, czyli lek Colistin TZF.	Wziewna kolistyna - preparat Colistin TZF.	<p>W nielicznych publikacjach porównujących tobramycynę i kolistynę, np. w pracy M. Hodson 2002, wykazano, że zastosowanie u chorych tobramycyny w porównaniu do kolistyny przyczynia się do uzyskiwania klinicznie istotnej poprawy wskaźników czynnościowych (wzrost FEV₁). Poprawa ta wpływa na jakość życia chorych a także na czas przeżycia z chorobą.</p> <p>Można zatem wnioskować, że tobramycyna jest najskuteczniejszą technologią w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>P. aeruginosa</i> u chorych na mukowiscydozę</p>	<p>Kolistyna w dawce jednorazowej od 500 000 do 2 000 000 j.m. stosowana 2-3 razy na dobę</p> <p>lub</p> <p>tobramycyna podawana sekwencyjnie w dawce jednorazowej 300 mg stosowanej 2 razy na dobę.</p>

Tabela 9. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu*

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Colistinum	Colistin TZF, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji lub inhalacji, 1000000 U	20 fiol.s.subs.	5909990366514	106.0, Antybiotyki peptydowe - kolistyna	135,11	158,88	158,88	Mukowiscydoza	ryczałt	3,2
Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki dostępne w ramach programu lekowego										
Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Tobramycinum	Bramitob, płyn do inhalacji z nebulizatora w pojemniku jednodawkowym, 300 mg/4 ml, 300 mg/4ml	56 poj. a 4 ml	5909990045976	1081.0, Tobramycinum	8316	8814,96	8814,96	Załącznik nr B.27 program leczenia przewlekłych zakażeń płuc świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E84)	bezpłatne	0
	Tobi, płyn do inhalacji z nebulizatora, 300 mg/5ml	56 amp. a 5 ml	5909991056216	1081.0, Tobramycinum	6696	7097,76	7097,76			

*Źródło: OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r.

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator dla tobramycyny w postaci roztworu podawanej drogą wziewną w dawce 300 mg dwa razy na dobę w populacji chorych z mukowiscydozą w wieku od 6 lat z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa*, w analizie wnioskodawcy wskazano [REDACTED]

[REDACTED] Kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór komparatorów przedstawia poniższa tabela.

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na możliwość [REDACTED] w analizowanym wskazaniu terapeutycznym. Również w opinii ekspertów klinicznych we wskazaniu leczenie przewlekłych zakażeń płuc wywołanych *P. aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą stosuje się [REDACTED]

Mając na uwadze powyższe, należy uznać, iż wybór komparatora wydaje się zasadny.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
[REDACTED]	[REDACTED]	Brak uwag
[REDACTED]	[REDACTED]	Brak uwag

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę odnaleziono [REDACTED]

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie kontrolne przeglądów systematycznych, opublikowanych w latach 2008-2013, w języku polskim lub angielskim, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo tobramycyny we wnioskowanej populacji w porównaniu z dowolnym komparatorem. Nie zidentyfikowano dodatkowych opracowań wtórnych, które mogłyby uzupełnić analizę kliniczną wnioskodawcy.

Tabela 11. Opublikowane przeglądy systematyczne.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji				Wyniki i wnioski
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																																				
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<table border="1"> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> </table>	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	<p>[Redacted]</p>
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																																				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																																				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																																				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																																				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																																				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																																				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																																				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																																				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																																				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																																				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																																				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																																				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																																				
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>																																																				

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji				Wyniki i wnioski
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	<p>[REDACTED]</p>

we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę dokonano przeszukania następujących źródeł informacji medycznej: Medline, Embase, Cochrane Library, strony internetowe CRD (ang. *Centre for Reviews and Dissemination*), EMA (ang. *European Medicines Agency*), FDA (ang. *Food and Drug Administration*), National Institutes of Health, Current Controlled Trials Register, WHO (ang. *World Health Organization*) oraz URPLWMIpB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych). Struktura zastoszowanych kwerend była odpowiednia do przedstawionego we wniosku problemu decyzyjnego. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w sierpniu 2012 r. (w zależności od przeszukiwanej bazy był to 01.08, 13.08, 22.08). Następnie wnioskodawca zaktualizował przegląd systematyczny (w ramach odpowiedzi na informację o niespełnieniu wymagań określonych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań), tak aby był on aktualny na dzień złożenia wniosku, a datę ostatniego wyszukiwania wskazano na dzień 29.05.2013 r.

Nie odnaleziono żadnych dodatkowych doniesień spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	chorzy z mukowiscydozą w wieku od 6 lat z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ;	niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. niemowlęta	brak
Interwencja	tobramycyna w postaci roztworu podawana drogą wziewną w dawce 300 mg dwa razy na dobę	inna niż wyżej wymieniona, np. tobramycyna w postaci proszku do inhalacji;	brak
Punkty końcowe	wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. jakość życia, zgony, ocena poprawy czynności płuc (wartość należna FEV ₁ (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i> - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa) oraz profil bezpieczeństwa;	nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.;	brak
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> ▪ badania wtórne takie jak: przeglądy systematyczne z lub bez metaanaliz spełniające kryterium populacji i interwencji ▪ 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 dwuramienne; badania „head-to-head”; 	przeglądy niesystematyczne (nie spełniające kryteriów Cook'a), opisy przypadków tzw. <i>case-series</i> , opracowania poglądowe	brak
Inne kryteria	publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski	brak

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną (nie zidentyfikowano tego typu badań).

we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

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

we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą

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

Źródło: analiza wnioskodawcy

Tabela 14. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

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

Źródło: analiza wnioskodawcy

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

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

we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą

[Redacted text block]

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy

[Redacted text block]

Ograniczenia analizy klinicznej według AOTM

[Redacted text block]

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W analizie klinicznej wnioskodawcy, skuteczność tobramycyny względem

[Redacted text block]

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności

Lp	Nazwa leku	Leczenie	Skuteczność		Bezskuteczność		Wskazanie	Leczenie
			Skuteczność	Bezskuteczność	Skuteczność	Bezskuteczność		
I								
1								
II								
2								
III								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								
16								
17								
18								
19								
20								
21								
22								
23								
24								
25								
26								
27								
28								
29								
30								
31								
32								
33								
34								
35								
36								
37								
38								
39								
40								
41								
42								
43								
44								
45								
46								
47								
48								
49								
50								
51								
52								
53								
54								
55								
56								
57								
58								
59								
60								
61								
62								
63								
64								
65								
66								
67								
68								
69								
70								
71								
72								
73								
74								
75								
76								
77								
78								
79								
80								
81								
82								
83								
84								
85								
86								
87								
88								
89								
90								
91								
92								
93								
94								
95								
96								
97								
98								
99								
100								

we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą

[Redacted text block]

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Według informacji zawartych w ChPL produktu leczniczego Bramitob, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) są zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia takie jak kaszel, kaszel z odpluwaniem oraz dysfonia.

[Redacted text block]

Tabela 16. Wyniki analizy bezpieczeństwa

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa tooramycyny, roztworu do nebulizacji, na stronach internetowych FDA, EMA oraz URPL (data dostępu 07.06.2013 r.).

W publikacji Prescrire z 2002 roku zawarto informację, iż wziewna tooramycyna może zostać rozważona w leczeniu długoterminowym zakażeń płuc wywołanych *P. aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą w wieku powyżej 6 roku życia. Autorzy wskazują, iż długotrwałe stosowanie wziewnej tooramycyny opóźnia wystąpienie niewydolności oddechowej i zmniejsza liczbę hospitalizacji. Zaznaczają również, iż wymienione

we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą

korzyści są pomniejszane przez wysoką częstość stosowania, ryzyko wystąpienia ototoksyczności, możliwość wytworzenia oporności, której konsekwencje kliniczne są nieznane.

Źródło: *Prescrire* 2002 (*Tobramycin for nebulisation*, *Rev. Prescrire* 2002, 22(231):579-584)

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

[Redacted text block]

Skuteczność kliniczna

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo

[Redacted text block]

we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą



Z kolei według informacji zawartych w ChPL produktu leczniczego Bramitob (to Bramycyna), najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) są zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia takie jak kaszel, kaszel z odpluwaniem oraz dysfonia.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne



Tabela 17. Opublikowane analizy ekonomiczne



4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy



we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą

[Redacted]

Cel analizy według wnioskodawcy

„Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce to Bramycyny (Bramitob) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą”.

Technika analityczna

[Redacted]

Porównywane interwencje

[Redacted]

Perspektywa

[Redacted]

Horyzont czasowy

[Redacted]

Dyskontowanie

- 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych;

Koszty

[Redacted]

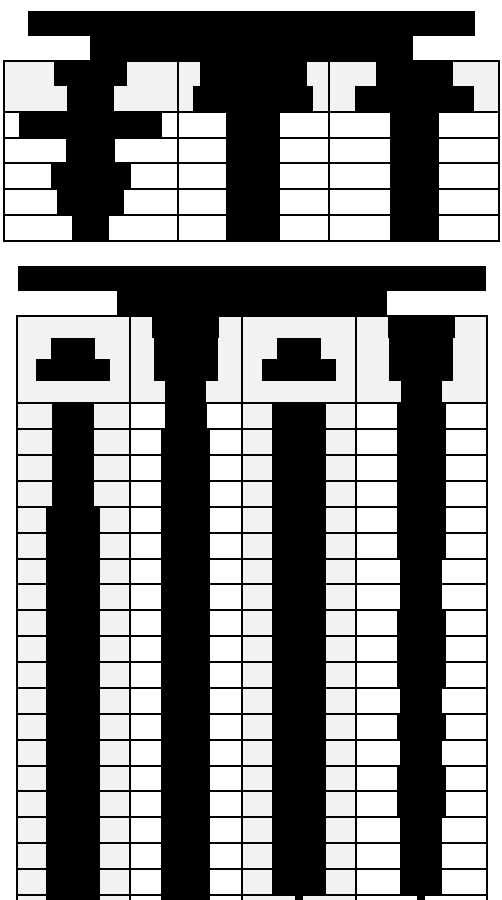
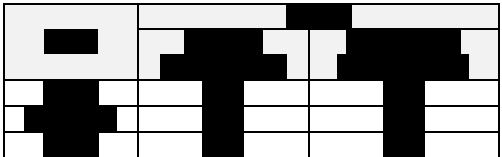
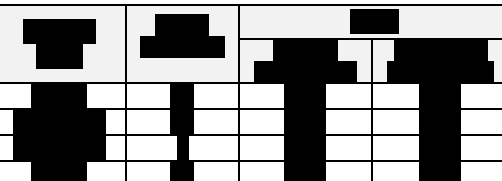
Model

[Redacted]

Tabela 18. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą

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

Założenia

[REDACTED]

we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ograniczenia według wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

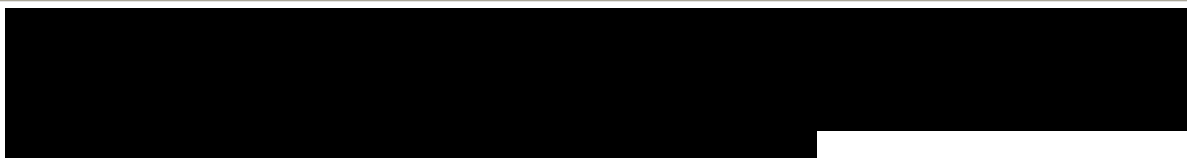
[Redacted text block]

Ograniczenia według AOTM

[Redacted text block]

[Redacted text block]

we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą



4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 19. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	brak
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	brak
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	brak
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	brak
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	brak
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	brak
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	brak
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	brak
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	brak
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	■	■
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	brak
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	brak
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	brak

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy



we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą



4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy



[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą

[Redacted]

[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą

[Redacted content]

we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą

T							
T							

we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Brak.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

[Redacted content]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Celem analizy według wnioskodawcy jest określenie zasadności zmiany kryteriów kwalifikacji chorych do programu lekowego leczenia przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u świadczeniobiorców z mukowiscydozą [Redacted]

[Redacted] Oceniania technologia lekowa Bramitob (to Bramycyna) jest obecnie finansowana ze środków publicznych.

[Redacted content]

we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Kluczowe założenia

Rozważano dwa scenariusze istniejący oraz nowy.

■ Scenariusz istniejący – obrazujący stan obecny, gdzie tobramycyna jest finansowana ze środków publicznych w ramach programu lekowego leczenia przewlekłych zakażeń płuc *Pseudomonas aeruginosa* u świadczeniobiorców z mukowiscydozą u chorych, u których stwierdzono oporność lub nietolerancję na kolistynę [REDACTED]

■ Scenariusz nowy – obrazujący stan kiedy tobramycyna byłaby finansowana ze środków publicznych w ramach ww. programu lekowego [REDACTED]

we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą

[Redacted content]

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	brak
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	brak
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności)	TAK	brak

we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą

i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?		
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	■	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	brak
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	■	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	NIE DOTYCZY	Lek jest obecnie finansowany ze środków publicznych w programie lekowym, ■
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	NIE DOTYCZY	Lek jest obecnie finansowany ze środków publicznych, ■
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	■	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	■	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	brak
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	brak

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację);

Ograniczenia analizy zidentyfikowane przez analityków AOTM:

■

■

we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą



5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet



5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy



[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Poniższa tabela podaje oszacowania ekspertów klinicznych, do których zwrócili się analitycy AOTM z prośbą o przedstawienie liczby osób, które będą leczone w ramach wnioskowanego wskazania.

we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą

Tabela 27. Oszacowania populacji docelowej przedstawione w stanowiskach eksperckich.

Ekspert	Oszacowania populacji docelowej przedstawione w stanowiskach eksperckich
[redacted]	Liczbę osób ze wskazaniem szacuje się na około 550. Szacunku dokonano w oparciu o dane Polskiego Rejestru Chorych na Mukowiscydozę przy uwzględnieniu odsetka chorych zakażonych <i>Pseudomonas aeruginosa</i> równego 45% średnio rocznie będzie się leczyla łącznie około 350 chorych, ponieważ nie wszyscy chorzy wymagają ciągłego leczenia, niektórzy chorzy mogą stosować leczenie jedynie w momencie zaostrzenia choroby. W krótkim okresie po rozpoczęciu refundacji lek stosowałoby maksymalnie 30% pacjentów, a docelowo maksymalnie 50% chorych.
[redacted]	[red. AOTM - brak odpowiedzi]
[redacted]	<p>A. w bazie PTM (http://mukowiscydoza.medilink.pl; stan na 04.06.2013). zawierającej niekompletne dane 1604 żyjących chorych, zaledwie u 488 (=30%) odnotowana jest informacja o zakażeniu pałeczką ropy błękitnej (u pozostałych brak informacji o obecności lub braku zakażenia); kolistyna w poprzednim roku kalendarzowym stosowana była przez 154 chorych, tobramycyna przez 42. U 45 chorych jest informacja o stosowaniu antybiotyków wziewnych, mimo braku informacji o zakażeniu pałeczką ropy błękitnej (brak uzupełnienia odpowiedniego pola).</p> <p>B. wg oszacowania własnego: w Polsce żyje prawdopodobnie około 1300 chorych powyżej 5 r.ż., zakładając odsetek -60% zakażonych (przybliżenie własne), spośród których ~95% zechce stosować tobramycynę wziewną (przybliżenie własne), uzyskujemy liczbę maksymalnie około 740 chorych, którzy rocznie zużyją maksymalnie -4500 opakowań leku. Kryteria wyłączenia obecne są u niewiele kiego odsetka chorych (wg oszacowania własnego poniżej 5%) i nie będą istotnie wpływać na liczbę chorych w Programie. Wg oszacowania własnego do 50 nowych chorych rocznie mogłoby spełniać kryteria Programu.</p> <p>Prognozuję duże zainteresowanie chorych na początku (które później się zmniejszy), obawiam się też, że część pacjentów prawdopodobnie nie będzie stosować leku regularnie. Utrudnieniem dostępu dla części chorych może również nastawienie części lekarzy do programu Terapeutycznego (ze względu na konieczność wykonywania dodatkowych procedur i sprawozdawania). W efekcie nie wydaje się prawdopodobne, by zużycie leku przekroczyło podaną liczbę.</p>
[redacted]	Szacuje się, że zakażenia <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dotyczą około 60% populacji chorych, zaś ich częstość wzrasta wraz z wiekiem chorych. Na podstawie Polskiego Rejestru Chorych na Mukowiscydozę szacuje się, że w Polsce jest obecnie około 960 chorych w analizowanym wskazaniu. Jednak nie wszyscy chorzy wymagają leczenia tobramycyną, niektórzy chorzy mogą stosować leczenie kolistyną. Szacuję, że średnio każdego roku będzie się leczyło tobramycyną łącznie około 300 chorych.

Analizując przesłane opinie ekspertów, do których zwrócił się AOTM, można wnioskować, iż szczegółowe oszacowanie liczebności populacji docelowej jest dość trudne do określenia. Szacunki podawane przez Ekspertów dotyczące ogólnej liczby pacjentów chorujących na mukowiscydozę zaczerpnięto z Polskiego Rejestru Chorych na Mukowiscydozę [redacted].
 Odnośnie do przedstawienia oszacowania dotyczącego populacji docelowej zdania są już bardziej podzielone, wg różnych opinii wynosić ona będzie od 50 nowych chorych rocznie, którzy mogliby spełniać kryteria programu do maksymalnie 150 w czasie roku.

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]			[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]			[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]			[redacted]		

we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]			[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]			[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]			[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]			[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]			[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						

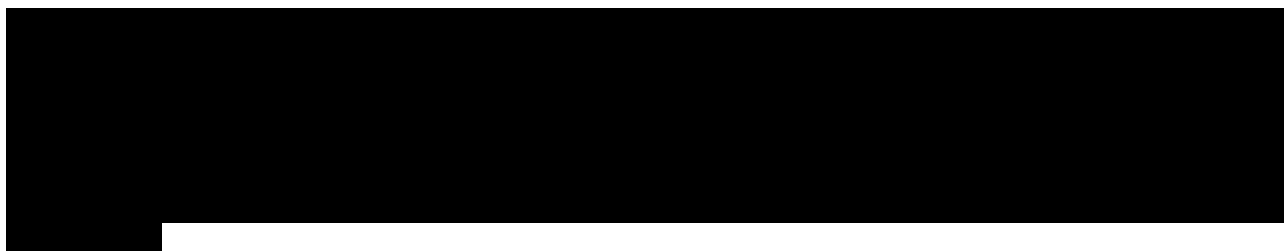
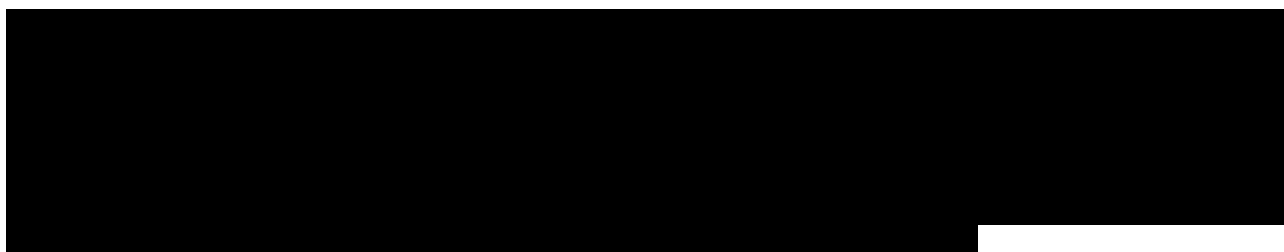
we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą



5.3.2. Obliczenia własne Agencji

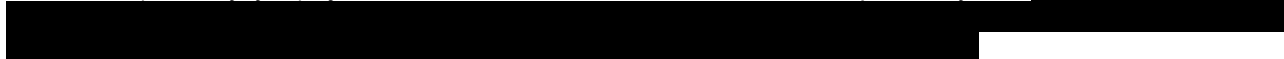
Nie dotyczy.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, w której przeanalizowano wpływ wprowadzenia zmiany kryteriów kwalifikacji chorych do programu lekowego leczenia przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa*



a oceniając technologię lekową Bramitob (to Bramycyna) jest obecnie finansowana ze środków publicznych.



we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Analitycy AOTM zwrócili się także o opinie dotyczące ocenianej technologii lekowej wraz z projektem programu do ekspertów klinicznych. Eksperci bez większych zastrzeżeń zaakceptowali propozycje projektu programu. Szczegółowe informacje dotyczące poszczególnych opinii przedstawiono w punkcie 10. *Opinie ekspertów* niniejszej analizy.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Cel analizy: wskazanie takich rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, których zastosowanie wygeneruje oszczędności publiczne w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą

[REDAKTOWANE]			
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

W dniu 13.06.2013 r. analitycy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia. Użyto następujących słów kluczowych: *cystic fibrosis*, *pseudomonas aeruginosa*, *to Bramycyna*, *colistin*, *Bramitob*.

Odnaleziono 7 pozytywnych rekomendacji klinicznych (obejmujących lata 2007-2009), dotyczących stosowania wziewnej to Bramycyny w leczeniu przewlekłych zakażeń *P. aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą. Dwie rekomendacje z Wielkiej Brytanii (NUH 2012 oraz CFT 2009) [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Trzy rekomendacje nie wymieniają nazw handlowych to Bramycyny (Polska 2009, Australia 2008 r. oraz USA 2007 r.), trzy wymieniają zarówno Bramitob oraz Tobi (Wielka Brytania 2012 oraz 2011, Europa 2009 roku), jedna wymienia tylko produkt Tobi (Wielka Brytania z 2009 roku).

Tabela 33. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Nottingham University Hospitals 2012	Standardy opieki nad dziećmi z mukowiscydozą	konsensus ekspertów klinicznych	Wziewna to Bramycyna (TOBI/Bramitob) zalecana jako w przypadku nietolerancji kolistyny, jeśli istnieje dodatkowo przewlekłe zakażenie <i>S. aureus</i> lub postęp kliniczny nie jest satysfakcjonujący (to Bramycyna stosowana w cyklu 28 dni aktywnego leczenia/28 dni przerwy).

⁶ kiedy to Bramycyna byłaby finansowana ze środków publicznych w ramach ww. programu lekowego u wszystkich pacjentów chorych na mukowiscydozę z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym *Pseudomonas aeruginosa* (bez względu na fakt występowania oporności lub nietolerancji na kolistynę)

we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Wie ka Brytania			Rekomendacja wymienia produkty lecznicze Bramitob, TOBI (tobramycyna)
Royal Brompton Hospital 2011 Wie ka Brytania	Standardy opieki nad dziećmi z mukowiscydozą	konsensus ekspertów klinicznych	W przypadku przewlekłych i pogarszających się zakażeń <i>P. aeruginosa</i> zaleca się naprzemienne stosowanie wziewnej tobramycyny i kolistyny. Lekiem pierwszego wyboru zawierającym tobramycynę jest Bramitob (TOBI, jeśli stosowano go wcześniej lub dziecko używa modelu nebulizatora iNEB) Rekomendacja wymienia produkty lecznicze Bramitob, TOBI (tobramycyna)
Cystic F brosis Trust 2009 Wie ka Brytania	Antybiotykoterapia w przebiegu mukowiscydozy	raport grupy roboczej CFT ds. antybiotykoterapii	W przypadku nietolerancji kolistyny lub gdy postęp kliniczny nie jest satysfakcjonujący, należy zastosować wziewną tobramycynę w dawce 300 mg dwa razy dziennie przez 28 dni, a następnie należy ją odstawić na okres następnym 28 dni. Powinno się powtórzyć cykl leczenia tobramycyną [Rekomendacja C ^{^^}]. Wytyczne wymieniają produkt leczniczy Tobi (tobramycyna),
European Cystic F brosis Society 2009 Europa	Leki wziewne stosowane w chorobach płuc u pacjentów z mukowiscydozą	konsensus ekspertów + przegląd dostępnej literatury	W przypadku antybiotyków stosowanych w inhalacjach w leczeniu zakażeń <i>Pseudomonas aeruginosa</i> rekomendowane jest stosowanie m.in. tobramycyny (Rekomendacja A* wg <i>Oxford Center for Evidence-based Medicine Levels of Evidence</i> , maj 2001) Rekomendacja wymienia nazwy handlowe dla tobramycyny (Tobi, Bramitob)
Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy 2009 Polska	Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy	konsensus ekspertów klinicznych	W utrwalonym zakażeniu dróg oddechowych przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> wskazane jest przewlekłe podawanie antybiotyku w inhalacji. Stosowane są: kolistyna i tobramycyna. Leczenie może być prowadzone w trybie ciągłym (kolistyna) lub sekwencyjnym (tobramycyna). Zalecenia nie wymieniają nazw handlowych dla tobramycyny.
Cystic F brosis Australia 2008 Australia	Standardy opieki w przebiegu mukowiscydozy	konsensus ekspertów klinicznych	Dzieci z przewlekłym zakażeniem <i>P. aeruginosa</i> mogą wymagać zastosowania doustnej cyprofloksacyny oraz wziewnej antybiotykoterapii (np. tobramycynę) w przypadku zaostrzeń. Zalecenia nie wymieniają nazw handlowych dla tobramycyny.
Cystic F brosis Foundation 2007 USA	Wytyczne opieki pulmonologicznej w przebiegu mukowiscydozy	konsensus ekspertów klinicznych + przegląd systematyczny	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z mukowiscydozą > 6 lat, zakażenie <i>P. aeruginosa</i> umiarkowane do ostrego – zdecydowanie zalecana wziewna tobramycyna (poziom dowodów: dobry; zysk terapii netto: znaczny) pacjenci z mukowiscydozą > 6 lat, zakażenie <i>P. aeruginosa</i> łagodne lub bezobjawowe – zalecana wziewna tobramycyna przeciw zaostrzeniom (poziom dowodów: dostateczny; zysk terapii netto: umiarkowany) Zalecenia nie wymieniają nazw handlowych dla tobramycyny.

* Rekomendacja A: dobre dowody naukowe sugerujące, iż korzyści kliniczne znacznie przewyższają potencjalne ryzyko. Klinicyści powinni rozważyć stosowanie tej terapii w grupie kwalifikujących się chorych (1. poziom badań, tj. przegląd systematyczny co najmniej dwóch badań randomizowanych lub badania randomizowane z grupą kontrolną o dobrej jakości i wystarczająco licznej grupie badanej);

^{^^}Rekomendacja C: Dowody obejmujące badania ocenione jako 2+ (poprawnie przeprowadzone badanie kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem występowania czynników zakłócających, błędów oraz umiarkowanym prawdopodobieństwem występowania zależności) bądź dowody ekstrapolowane z badań ocenionych jako 2++ (wysokiej jakości przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych; wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o bardzo niskim ryzyku występowania czynników zakłócających, błędów oraz wysokim prawdopodobieństwie występowania zależności)

9.2. Rekomendacje refundacyjne

W dniu 13.06.2013 r. analitycy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych na stronach agencji HTA. Użyto następujących słów kluczowych: *tobramycin*, *Bramitob*.

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne (PBAC 2011, HAS 2011, SMC 2006) dotyczące tobramycyny w postaci roztworu do nebulizacji. Jedna rekomendacja (SMC 2006) dotyczy produktu leczniczego Bramitob, dwie pozostałe (PBAC 2011, HAS 2011) produktu leczniczego TOBI. Oba produkty są refundowane w

we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą

Polsce w ramach programu lekowego (jednej grupy limitowej) i zawierają tę samą substancję czynną: tobramycynę w postaci roztworu do nebulizacji.

Wszystkie rekomendacje są pozytywne. Dodatkowo rekomendacja HAS 2011 wymienia nebulizowaną tobramycynę jako lek pierwszego wyboru, a kolistynę jako terapię alternatywną.

Tabela 34. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
PBAC 2011	tobramycyna, roztwór do inhalacji 300 mg/5 ml TOBI	<u>Rekomendacja:</u> pozytywna; <u>Zalecenia:</u> leczenie pacjentów z udowodnionym zakażeniem <i>P. aeruginosa</i> w przebiegu mukowiscydozy; <ul style="list-style-type: none"> nebulizowana tobramycyna stanowi standardową terapię w przedmiotowym wskazaniu; przy zaproponowanej cenie TOBI jest koszt-efektywny (porównanie z placebo).
HAS 2011	tobramycyna, roztwór do inhalacji 300 mg/5 ml TOBI	<u>Rekomendacja:</u> pozytywna (utrzymanie refundacji TOBI); <u>Zalecenia:</u> leczenie przewlekłego zakażenia płuc wywołanych <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u pacjentów z mukowiscydozą w wieku powyżej 6 lat; należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków; <ul style="list-style-type: none"> potwierdzona korzyści ze stosowanie wziewnych antybiotyków; Tobi jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u pacjentów z mukowiscydozą w wieku powyżej 6 lat; alternatywą terapeutyczną w tym w omawianym wskazaniu jest kolistyna.
SMC 2006	tobramycyna, roztwór do inhalacji 300 mg/4 ml Bramitob	<u>Rekomendacja:</u> pozytywna <u>Zalecenia:</u> zaleca się użycie Bramitobu w ramach NHS Scotland, w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc <i>P. aeruginosa</i> u chorych z mukowiscydozą w wieku co najmniej 6 lat <ul style="list-style-type: none"> Bramitob stanowi alternatywę dla dotychczasowej nebulizowanej tobramycyny, z uwagi na niższy koszt stosowania; należy położyć nacisk na wytyczne prawidłowego stosowania antybiotyków.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 35. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące tobramycyny w przewlekłe zakażenie *P. aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja				Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna		
Rekomendacje kliniczne	Wielka Brytania	NUH 2012		+		wziewna tobramycyna zalecana jako w przypadku nietolerancji kolistyny , jeśli istnieje dodatkowo przewlekłe zakażenie <i>S. aureus</i> lub postęp kliniczny nie jest satysfakcjonujący	
	Wielka Brytania	RBH 2011	+				
	Wielka Brytania	CFT 2009		+		należy zastosować wziewną tobramycynę w przypadku nietolerancji kolistyny lub gdy postęp kliniczny nie jest satysfakcjonujący	
	Europa	ECFS 2009	+				
	Polska	PTM 2009	+				
	Australia	CFA 2008	+				
	USA	CFF 2007	+				
Rekomendacje refundacyjne	Australia	PBAC 2011	+			produkt leczniczy TOBI	
	Francja	HAS 2011	+			produkt leczniczy TOBI	
	Szkocja	SMC 2006	+			produkt leczniczy Bramitob	

we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą

█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█

█

█

11. Opinie ekspertów

Tabela 37. Opinie ekspertów klinicznych i przedstawicieli organizacji pacjentów w sprawie finansowania Branitobu w leczeniu przewlekłych zakażeń *P. aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
█	<p>Tobramycyna stosowana w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych <i>P. aeruginosa</i> u chorych z CF prowadzi do:</p> <ul style="list-style-type: none"> • redukcji zaostrzeń choroby; • poprawy jakości życia chorych; • zmniejszenia nasilenia objawów ze strony układu oddechowego; • zmniejszenia częstości hospitalizacji; • poprawy wskaźników czynnościowych (wzrost FEU₁); • zmniejszenia gęstości płwociny; • ograniczenia konieczności stosowania antybiotyków dożylnie. 	Brak argumentów przeciw finansowaniu.	Tobramycyna jest lekiem skutecznym oraz jest lekiem bezpiecznym. Z tego względu powinna być finansowana u wszystkich chorych z mukowiscydozą w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych <i>P. aeruginosa</i> , a nie jedynie u chorych opornych lub nietolerujących kolistyny. Dodatkowym argumentem jest to, że czasami na rynku brakuje kolistyny i wówczas chorzy nie mają żadnej dostępnej opcji terapeutycznej - przy refundacji tobramycyny bez niepotrzebnych ograniczeń chorzy byłoby znacznie bardziej bezpieczni.
█	<p>Lek powinien być finansowany ze środków publicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężka wrodzona choroba; • lek ratujący życie; • lek ratujący płuca przed ciężkim uszkodzeniem; • ograniczone wskazania i ograniczona liczba chorych. 	-	Mukowiscydoza jest przewlekłą chorobą. U każdego pacjenta z mukowiscydozą, na określonym etapie jego życia, wystąpi zakażenie spowodowane przez bakterie <i>P. aeruginosa</i> . Niepowodzenie leczenia prowadzi do uszkodzenia płuc, a nawet zgonu.
█	<ul style="list-style-type: none"> • rekomendowana w zaleceniach dla chorych na mukowiscydozę z przewlekłym zakażeniem pałeczką ropy błękitnej [<i>P. aeruginosa</i>] • poprawia rokowanie u chorych ją stosujących • lepiej udokumentowana skuteczność niż kolistyny • lepsza tolerancja niż kolistyny (w szczególności może być stosowana 	<ul style="list-style-type: none"> • wyższy koszt niż kolistyny • większe ryzyko selekcji szczepów opornych 	W pełni popieram obecną, poszerzoną wersję Programu. Dotychczasowa dostępność tobramycyny była zdecydowanie niewystarczająca - ograniczeniem była konieczność wykazania nietolerancji, której u wielu chorych nie można było udokumentować (rozwijala się w ciągu kilku dni stosowania, z kaszlem/dusznością, a przy niewielkim spadku FEV ₁). Ponadto wielu chorych z zaawansowaną postacią powinno korzystać ze wszystkich opcji kontroli zakażenia (= przedłużenia życia), w tym z alternatywnego stosowania

⁸ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	przez chorych nietolerujących kolistyny)		(naprzemiennie) tobramycyny i kolistyny.
[REDAKTOWANE]	<p>Tobramycyna jest antybiotykiem wziewnym o udowodnionej skuteczności w leczeniu zakażeń płuc u chorych na mukowiscydozę wywołanych przez <i>Paeruginosa</i>. W grupie pacjentów leczonych tobramycyna wykazano 21% redukcję śmiertelności w kolejnych latach stosowania leku. Stosowanie tobramycyny wziewnej prowadzi do: zmniejszenia nasilenia objawów ze strony układu oddechowego, zmniejszenia częstości zaostrzeń i zmniejszenia częstości hospitalizacji, poprawy wskaźników czynnościowych płuc (zahamowanie spadku FEV₁), poprawy jakości życia chorych.</p> <p>Dodatkowo [tobramycyna] ma korzystny profil bezpieczeństwa i formę gotowego roztworu, co pozwala na łatwe przyjmowanie leku i wpływa na lepsze stosowanie się do zaleceń lekarskich.</p>	Nie znajduję argumentów przeciw finansowaniu.	Tobramycyna jest lekiem skutecznym i bezpiecznym, stosowanym od dawna, a więc w świecie medycznym dość dobrze znanym i przebadanym. Preparat ten stosowany i refundowany jest w większości krajów europejskich jako lek z wyboru w leczeniu zakażeń płuc wywołanych przez <i>P. aeruginosa</i> u chorych na mukowiscydozę. Biorąc powyższe pod uwagę, lek powinien być finansowany u wszystkich chorych z mukowiscydozą w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych <i>P. aeruginosa</i> .

Wszyscy eksperci kliniczni i przedstawiciele organizacji pacjentów wskazali na udokumentowaną skuteczność nebulizowanej tobramycyny w leczeniu zakażeń *P. aeruginosa* w przebiegu mukowiscydozy. Eksperti jednoznacznie opowiedzieli się za finansowaniem nebulizowanej tobramycyny ze środków publicznych. Tylko jeden ekspert przytoczył argumenty przeciw finansowaniu, wskazując na wyższy koszt tobramycyny w stosunku do kolistyny, a także zwiększone ryzyko wytworzenia antybiotykoodporności.

Przedstawiciele organizacji pacjentów wskazują ponadto na korzystny profil bezpieczeństwa i wygodną formę podania, a w konsekwencji wyższy *compliance*.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie med. 35 ust.1 ustawy o refundacji w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Bramitob (toqramycyna) płyn do inhalacji z nebulizatora, 300 mg, 56 poj. 4 ml, kod EAN: 590999045976 w we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą w ramach programu lekowego.

Oceniana technologia medyczna Bramitob (toqramycyna) jest obecnie refundowana ze środków publicznych w programie lekowym *Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E84)*. Przedmiotowa ocena dotyczy zasadności zmiany kryteriów kwalifikacji chorych do programu lekowego leczenia przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u świadczeniobiorców

[Redacted]

[Redacted]

Problem zdrowotny

Mukowiscydoza (CF) to genetycznie uwarunkowane zaburzenie wydzielania przez gruczoły zewnątrzwydzielnicze, dotyczące głównie układów oddechowego i pokarmowego. Częstość występowania w Europie 1/25 000-1/1 800 urodzeń, w Polsce 1/5 000. Populacja chorych w Polsce – ok. 1500 osób. Rokowania pogarsza m.in. przewlekła kolonizacja *P. aeruginosa*, których częstość narasta wraz z wiekiem pacjenta. Wiążą się one z szybszym pogarszaniem się czynności płuc, słabszym rozwojem fizycznym, zwiększoną liczbą hospitalizacji i koniecznością stosowania antybiotyków oraz prawdopodobnie z większą śmiertelnością. Niewydolność oddechowa jest powodem przedwczesnej śmierci u ok. 90% pacjentów. Średni czas życia chorego na CF wynosi w USA 25 lat, w Polsce ok. 20 lat.

Alternatywne technologie medyczne

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Skuteczność kliniczna

[Redacted]

[Redacted]

we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną (nie zidentyfikowano tego typu badań).

Bezpieczeństwo stosowania

Z kolei według informacji zawartych w ChPL produktu leczniczego Bramitob (to Bramycyna), najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) są zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia takie jak kaszel, kaszel z odpluwaniem oraz dysfonia.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, w której przeanalizowano wpływ wprowadzenia zmiany kryteriów kwalifikacji chorych do programu lekowego leczenia przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa*

[Redacted text block], a oceniania technologia lekowa Bramitob (tooramycyna) jest obecnie finansowana ze środków publicznych

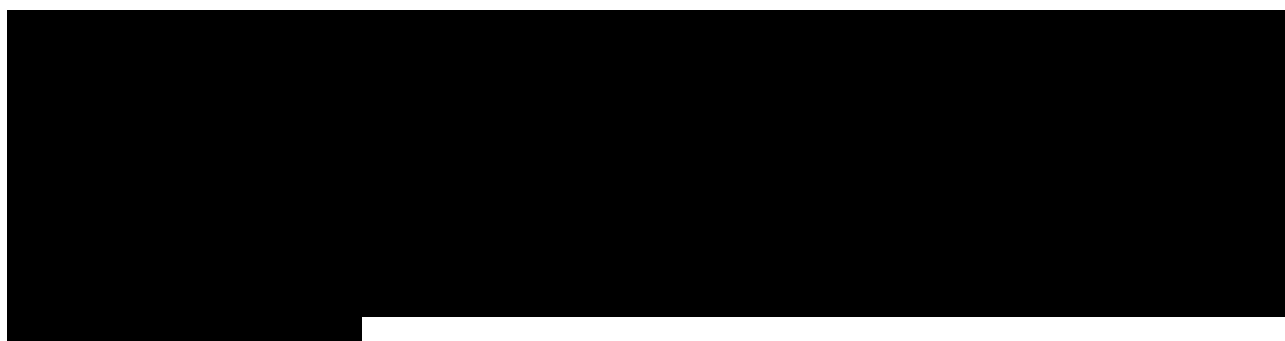
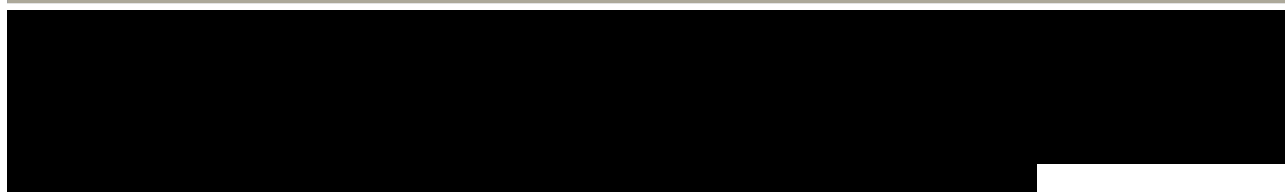
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą



Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania AOTM odnaleziono 7 pozytywnych rekomendacji klinicznych (obejmujących lata 2007-2009), dotyczących stosowania wziewnej tobramycyny w leczeniu przewlekłych zakażeń *P. aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą. Dwie rekomendacje z Wielkiej Brytanii (NUH 2012 oraz CFT 2009)

[redacted]. Trzy rekomendacje nie wymieniają nazw handlowych tobramycyny (Polska 2009, Australia 2008 r. oraz USA 2007 r.), trzy wymieniają zarówno Bramitob oraz Tobi (Wielka Brytania 2012 oraz 2011, Europa 2009 roku), jedna wymienia tylko produkt Tobi (Wielka Brytania z 2009 roku).

Odnaleziono także 3 rekomendacje refundacyjne (PBAC 2011, HAS 2011, SMC 2006) dotyczące tobramycyny w postaci roztworu do nebulizacji. Jedna rekomendacja (SMC 2006) dotyczy produktu leczniczego Bramitob, dwie pozostałe (PBAC 2011, HAS 2011) produktu leczniczego TOBI. Oba produkty są refundowane w Polsce w ramach programu lekowego (jednej grupy limitowej) i zawierają tę samą substancję czynną: tobramycynę w postaci roztworu do nebulizacji.

Wszystkie rekomendacje są pozytywne. Dodatkowo rekomendacja HAS 2011 wymienia nebulizowaną tobramycynę jako lek pierwszego wyboru, a kolistynę jako terapię alternatywną

13. Źródła

Piśmiennictwo

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
CFA 2008	Bell S.C., P.J. Robinson et al., <i>Cystic Fibrosis Standards of Care, Australia</i> , Cystic Fibrosis Australia 2008
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
ChPL Bramitob	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Bramitob</i> http://www.urpl.gov.pl/drugs/1448793
[REDACTED]	[REDACTED]
HAS 2011	<i>TOBI 300 mg/5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur B/56 ampoules polyéthylène de 5 ml (CIP : 365 723-2)</i> , Haute Autorité de Santé 2011
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
PBAC 2011	<i>Public Summary Document: TOBI</i> , Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2011
Prescrire 2002	<i>Tobramycin for nebulisation</i> , Rev. Prescrire 2002, 22(231):579-584
[REDACTED]	[REDACTED]
PTP 2002	Wytuczne rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy – na podstawie stanowiska Polskiej Grupy Roboczej Mukowiscydozy przy Zarządzie Głównym Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego 2002
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
Szczeklik 2005	Szczeklik A. red., <i>Choroby wewnętrzne</i> , Medycyna Praktyczna 2005
Szczeklik 2012	Gajewski P. red., <i>Interna Szczeklika</i> , Medycyna Praktyczna 2012
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

14. Załączniki

- Zal. 1. Analiza Problemu Decyzyjnego - Bramitob (to Bramycyna) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą, Wersja 1.2, [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o.
- Zal. 2. Analiza Kliniczna - Bramitob (to Bramycyna) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą, Wersja 1.2; [REDACTED]; MAHTA Sp. z o.o.
- Zal. 3. Analiza Ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny - Bramitob (to Bramycyna) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą, Wersja 1.2; [REDACTED]; MAHTA Sp. z o.o. (12 grudnia 2012)⁹
- Zal. 4. Analiza Wpływu Na System Ochrony Zdrowia - Bramitob (to Bramycyna) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą, Wersja 1.2; [REDACTED]; MAHTA Sp. z o.o.
- Zal. 5. Analiza Racjonalizacyjna - Bramitob (to Bramycyna) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą, Wersja 1.2, [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o.