



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Kolistyna, dornaza alfa**  
**we wskazaniu:**  
pierwotna dyskineza rzęsek

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Opracowanie nr: OT.4321.65.2019  
(Aneks do opracowania nr: BOR.434.7.2017)

Data ukończenia: 1.04.2020

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – nie dotyczy.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy)

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne.....</b>	<b>5</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>7</b>
3.1. Pierwotna dyskineza rzęsek.....	7
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	7
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy .....	7
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	7
3.2. Podsumowanie .....	8
<b>4. Źródła .....</b>	<b>9</b>
<b>5. Załączniki .....</b>	<b>10</b>
5.1. Wykaz leków zawierających kolistynę i dornazę afa finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania .....	10
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji.....	10

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowań nr BOR.434.7.2017, stanowiącego aktualizację opracowania nr AOTMiT-OT-434-4/2015. Na podstawie ww. opracowań wydano pozytywne Opinie Rady Przejrzystości nr 124/2017 i nr 125/2017 (nr w BIP 067/2017) oraz nr 114/2015 (nr w BIP 072/2015) i nr 115/2015 (nr w BIP 068/2015) w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnych kolistyna i dornaza alfa we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: pierwotna dyskineza rzęsek.

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych technologii medycznych.

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 23.03.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2017 roku (BOR.434.7.2017).

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2017 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie:
  - Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (PTChP), <http://www.ptchp.org/>;
  - Polskie Towarzystwo Dyskinezy Rzęsek (PTDR), <http://ptdr.org.pl/>;
- ogólnoeuropejskie: European Respiratory Society, (ERS) <https://www.ersnet.org/>;
- amerykańskie: American Thoracic Society (ATS) <https://www.thoracic.org/>.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych:

- w języku polskim: pierwotna dyskineza rzęsek/zespół dyskinetycznych rzęsek, zalecenia/rekomendacje/standardy/wytyczne/konsensus;
- w języku angielskim: primary ciliary dyskinesia, european/international/world, guideline/recommendation/management/consensus.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania wytycznych dla wskazania pierwotna dyskineza rzęsek nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się do postępowania terapeutycznego w jej przebiegu, opublikowanych od 2017 r. Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej ERS 2017b oraz ATS 2018 dotyczące wyłącznie diagnostyki pierwotnej dyskinezy rzęsek. Ze względu na brak wytycznych odnoszących się do ocenianego wskazania, uwzględniono wytyczne ERS 2017a dotyczące rozstrzenia oskrzeli niezwiązanego z mukowiscydozą<sup>1</sup> (ang. *noncystic fibrosis bronchiectasis*). ERS zaleca stosowanie antybiotyków wziewnych, w tym **kolistyny** w przypadku wystąpienia nowego oraz przewlekłego zakażenia patogenem *P. aeruginosa*. Antybiotyki zaleca się również gdy u chorych występują trzy lub więcej zaostrzenia rocznie. **Dornaza alfa** nie jest rekomendowana u dorosłych chorych z rozstrzeniem oskrzeli niezwiązanym z mukowiscydozą.

Rekomendacje kliniczne ERS są zbliżone do wytycznych dla PCD przedstawionych w raporcie BOR.434.7.2017. Zgodnie z wytycznymi Shapiro 2016 oraz Polineli 2015 zastosowanie kolistyny zalecane jest u wybranych pacjentów z PCD, szczególnie w przypadku stwierdzenia zakażenia *P. aeruginosa*. W wytycznych Shapiro 2016 stosowanie dornazy alfa zalecano u niektórych pacjentów, przy zachowaniu ostrożności i monitorowaniu objawów niepożądanych, w wytycznych Polineli 2015 dornaza alfa nie jest zalecana.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

<sup>1</sup> Pierwotna dyskineza rzęsek jest uznana jako jedna z przyczyn rozstrzenia oskrzeli. Chorzy z rozstrzeniem oskrzeli związanym z PCD (ang. *PCD-bronchiectasis*) są włączani do rejestrów oraz do niektórych badań klinicznych obejmujących pacjentów z rozstrzeniem oskrzeli (Shteinberg 2020).

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
ERS 2017* (Europa)	<p><b>Rozstrzenia oskrzeli u dorosłych**</b></p> <p><u>Kolistyna</u></p> <p>Autorzy wytycznych sugerują, że u chorych z nowym zakażeniem <i>P. aeruginosa</i> powinno być zaoferowane leczenie eradykacyjne (rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów).</p> <p>Sugerowane jest, aby nie stosować leczenia eradykacyjnego u chorych u których stwierdzono zakażenie patogenem innym niż <i>P. aeruginosa</i> (rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów).</p> <p>Schematy leczenia eradykacyjnego (okres trwania terapii – 3 mies.):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) fluorochinolon p.o. (np. cyprofloksacyna 750 mg 2 × dz.) przez 2 tyg. → antybiotyki i.v. (antybiotyk β-laktamowy + aminoglikozyd) → antybiotyk wziewnie (np. <b>kolistyna</b>, tobramycyna, gentamycyna)</li> <li>2) antybiotyki i.v. (antybiotyk β-laktamowy + aminoglikozyd) przez 2 tyg. → antybiotyk wziewnie (np. <b>kolistyna</b>, tobramycyna, gentamycyna)</li> <li>3) fluorochinolon p.o. albo antybiotyki i.v. (antybiotyk β-laktamowy + aminoglikozyd) + antybiotyk wziewnie (np. cyprofloksacyna 750 mg 2 × dz. + <b>kolistyna</b>) → antybiotyk wziewnie</li> </ol> <p>U chorych u których występują ≥3 zaostrzenia rocznie proponowane jest przewlekłe stosowanie antybiotyków (rekomendacja warunkowa, umiarkowana jakość dowodów). U chorych z przewlekłym zakażeniem <i>P. aeruginosa</i> sugeruje się leczenie <b>antybiotykiem wziewnym</b> (rekomendacja warunkowa, umiarkowana jakość dowodów).</p> <p><u>Dornaza alfa</u></p> <p>Autorzy sugerują zastosowanie długookresowego leczenia mukolitycznego (≥3 mies.) u dorosłych pacjentów z rozstrzeniem oskrzeli z trudnościami z odkrztuszaniem płwociny i obniżoną jakością życia, u których techniki oczyszczania drzewa oskrzelowego nie powodują ustąpienia objawów (słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości).</p> <p>Zalecane jest, aby <b>nie</b> stosować <b>rekombinowanej ludzkiej DNazy</b> u dorosłych pacjentów z rozstrzeniem oskrzeli (silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów).</p> <p><u>Siła rekomendacji<sup>^</sup>:</u></p> <p>Silna – <i>Postępowanie należy wdrożyć u większości pacjentów. Stosowanie się do tego zalecenia może być używane do oceny postępowania/wdrożenia wytycznych. Jest mało prawdopodobne, by systemy wspomagania decyzji klinicznych pomagały poszczególnym chorym podjąć decyzje zgodne z ich systemem wartości i preferencjami.</i></p> <p>Warunkowa (słaba) – <i>U poszczególnych pacjentów mogą być właściwe różne opcje. Każdemu pacjentowi należy pomóc podjąć decyzję zgodną z jego systemem wartości i preferencjami (mogą w tym pomóc systemy wspomagania decyzji klinicznych).</i></p> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p>Umiarkowana – <i>Jest prawdopodobne, że przyszłe badania mogą znacznie wpłynąć na pewność oszacowania efektu i mogą go zmienić.</i></p> <p>Niska – <i>Jest bardzo prawdopodobne, że przyszłe badania mogą znacznie wpłynąć na pewność oszacowania efektu i mogą go zmienić.</i></p> <p>Bardzo niska – <i>Oszacowanie efektu jest bardzo niepewne.</i></p>

\* Kursywą oznaczono cytaty z artykułu Tyrak 2018, będącego podsumowaniem wytycznych ERS 2017

\*\* Wytyczne nie dotyczą rozstrzenia oskrzeli rozpoznanego radiologicznie bez objawów klinicznych. Wykluczone są również: rozstrzenie oskrzeli związane z mukowiscydozą, rozstrzenie oskrzeli u dzieci, leczenie pierwotnych niedoborów odporności i prątków niegruźliczych (NTM).

<sup>^</sup> Interpretacja siły zaleceń w odniesieniu do lekarzy.

**DNaza** – deoksyrybonukleaza; **ERS** – European Respiratory Society; **p.o.** – doustnie; **i.v.** – dożylnie

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Pierwotna dyskineza rzęsek

##### 3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2017 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających kolistynę lub dornazę alfa w leczeniu pierwotnej dyskinezy rzęsek. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 19.03.2020 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 19.04.2017, tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu BOR.434.7.2017.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:** pacjenci z pierwotną dyskinezą rzęsek

**Interwencja:** kolistyna, dornaza alfa.

**Komparator:** bez ograniczeń.

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kolistyny i dornazy alfa w analizowanej populacji pacjentów.

**Typ badań:** dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytucznych HTA.

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.1 do niniejszego opracowania.

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono 1 pierwotne badanie ankietowe (Crowley 2018), opisujące sposób postępowania z zakażeniami dróg oddechowych spowodowanych *Pseudomonas aeruginosa* (PA) u pacjentów z pierwotną dyskinezą rzęsek (PCD), w 36 krajach Europy. Elektroniczny kwestionariusz został przesłany do 55 centrów zajmujących się leczeniem PCD – otrzymano 52 odpowiedzi z 43 centrów z 26 krajów (wskaźnik odpowiedzi wyniósł 70%) – w analizie uwzględniono 48 odpowiedzi, bowiem z 4 ośrodków kwestionariusze zostały przesłane dwukrotnie. Ponad połowa ośrodków (51,2%, n=22) to ośrodki pediatryczne, w 41,9% centrów (n=18) leczeni są dorośli i dzieci, natomiast w 7,0% ośrodków (n=3) leczeni są wyłącznie dorośli. W połowie ośrodków pediatrycznych leczonych było mniej niż 20 pacjentów (n=11), natomiast w 6 ośrodkach – co najmniej 50 pacjentów. W większości ośrodków leczących dzieci i dorosłych (83,3%, n=15), pod opieką znajdowało się od 20 do 100 pacjentów, natomiast w ośrodkach dla dorosłych – od 10 do 200 pacjentów.

##### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

W większości ośrodków (87,2%, n=37,5) nowo zdiagnozowane przypadki PA leczone są antybiotykami, z czego w 79,5% ośrodków mają one postać wziewną. Najczęściej przepisywanym schematem leczenia jest ciprofloksacyna doustna w skojarzeniu z wziewną **kolistyną** (41,9% ośrodków, n=18), następnie doustna ciprofloksacyna w monoterapii (19,8% ośrodków, n=8,5), wziewna tobramycyna w monoterapii (16,3% ośrodków, n=7) oraz doustna ciprofloksacyna w skojarzeniu z wziewną tobramycyną (14,0% ośrodków, n=6). Z kolei w nawracających infekcjach PA najczęściej stosowane są antybiotyki podawane dożylnie w monoterapii (15,1% ośrodków, n=6,5) lub w skojarzeniu z antybiotykami wziewnymi (31,4% ośrodków, n=13,5).

W leczeniu przewlekłych zakażeń PA najistotniejszym celem terapeutycznym w większości ośrodków (86,0%, n=37) jest poprawienie lub ustabilizowanie funkcjonowania płuc; natomiast zwalczenie infekcji oraz ograniczenie stosowania dożylnych antybiotyków były celami najmniej istotnymi. Najczęściej stosuje się wziewną **kolistynę** (51,2% ośrodków, n=22) oraz wziewne tobramycynę (33,7% ośrodków, n=14,5) i gentamycynę (5,8% ośrodków, n= 2,5). W przypadku zaostrzenia najczęściej dodaje się do stosowanego leczenia doustną ciprofloksacynę (50,0% ośrodków, n=21,5).

W badaniu nie wskazywano wielkości dawek stosowanych leków.

## 3.2. Podsumowanie

Odnalezione badanie stanowi jedynie przegląd sposobu postępowania w przypadku zakażenia dróg oddechowych wywołanego przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z PCD w krajach europejskich, zgodnie z którym kolistyna jest najczęściej stosowanym lekiem u pacjentów z PCD z noworozpoznaną infekcją PA (w skojarzeniu z ciprofloksacyną) oraz u pacjentów z przewlekłym zakażeniem PA. Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kolistyny i dornazy alfa u pacjentów z pierwotną dyskinezą rzęsek.

W poprzednim przeglądzie Agencji (raport BOR.434.7.2017) także *nie odnaleziono wysokiej jakości opracowań wtórnych (metaanaliz, przeglądów systematycznych) ani badań pierwotnych dotyczących stosowania kolistyny oraz dornazy alfa we wskazaniu pierwotna dyskineza rzęsek.*

W raporcie AOTMiT-OT-434-4/2015 opisano łącznie 6 publikacji:

*3 odnalezione opisy przypadków (El-Abiad 2007, Berge 1999) dotyczyły zastosowania dornazy alfa w leczeniu 3 chłopców ze zdiagnozowanym PCD. Wszyscy opisani pacjenci rozpoczęli leczenie dornazyną alfa w momencie wystąpienia zaostrzenia choroby i nieskuteczności wcześniej podejmowanych działań. Po rozpoczęciu terapii następowała poprawa ich stanu zdrowia. Lek był stosowany przewlekle (od kilku miesięcy do kilku lat) i w trakcie trwania terapii nie następowały zaostrzenia choroby.*

*W odnalezionych 6 pracach przeglądowych (Werner 2015, Lucas 2012, Bush 2012, Smytch 2010, Amirav 2009, Barbato 2009) autorzy zwracają uwagę na brak wysokiej jakości dowodów naukowych na skuteczność jakiegokolwiek terapii w PCD. Zalecane jest elastyczne i zindywidualizowane podejście do pacjenta. Stosowane schematy leczenia oparte są na zaleceniach dotyczących innych przewlekłych ropnych/złogowych chorób płuc, najczęściej mukowiscydozy. W trakcie leczenia powinno się zwracać uwagę na utrzymanie czystości dróg oddechowych, prawidłowe wykorzystanie antybiotyków w trakcie występujących infekcji bakteryjnych oraz unikanie szkodliwych czynników zewnętrznych, mogących prowadzić do zaostrzeń choroby. W pracach znajdują się odniesienia do przedstawionych powyżej opisów przypadków, ze wskazaniem, iż są to jedyne opublikowane dowody dotyczące stosowania preparatu Pulmozyne w leczeniu PCD.*

*Nie zidentyfikowano natomiast żadnych doniesień naukowych (w tym opisów przypadków) odnoszących się do zastosowania kolistyny w terapii PCD.*



## 4. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Crowley 2018** CROWLEY, Suzanne; HOLGERSEN, Mathias Geldermann; NIELSEN, Kim Gjerum. Variation in treatment strategies for the eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in primary ciliary dyskinesia across European centers. *Chronic respiratory disease*, 2018, 16: 1479972318787919. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6302970/> (data dostępu: 30.03.2020 r.)

### Rekomendacje kliniczne

- ERS 2017a** Polverino, E., Goeminne, P. C., McDonnell, M. J., Aliberti, S., Marshall, S. E., Loebinger, M. R., ... & De Soyza, A. (2017). European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *European Respiratory Journal*, 50(3). <https://erj.ersjournals.com/content/erj/50/3/1700629.full.pdf> (data dostępu: 30.03.2020 r.)

### Pozostałe publikacje

- ATS 2018** Shapiro, A. J., Davis, S. D., Polineni, D., Manion, M., Rosenfeld, M., Dell, S. D., ... & Josephson, M. (2018). Diagnosis of primary ciliary dyskinesia. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 197(12), e24-e39. <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201805-0819ST> (data dostępu: 30.03.2020 r.)
- ERS 2017b** Lucas, J. S., Barbato, A., Collins, S. A., Goutaki, M., Behan, L., Caudri, D., ... & Hogg, C. (2017). European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *European Respiratory Journal*, 49(1). <https://erj.ersjournals.com/content/erj/49/1/1601090.full.pdf> (data dostępu: 30.03.2020 r.)
- Shteinberg 2020** Shteinberg, M., Flume, P. A., & Chalmers, J. D. (2020). Is bronchiectasis really a disease?. *European Respiratory Review*, 29(155).
- Tyrak 2018** Tyrak K., Mejza F.: Postępowanie w rozstrzeniach oskrzeli u dorosłych. Podsumowanie wytycznych European Respiratory Society 2017. *Med. Prakt.*, 2018; 6: 10–16  
Cz. 1:  
<https://www.mp.pl/pulmonologia/artykuly-wytyczne/inne/188514,postepowanie-wrozstrzeniach-oskrzeli-udoroslych-cz-1-wprowadzenie-i-diagnostyka-podsumowanie-wytycznych-ers-2017>  
Cz. 2:  
<https://www.mp.pl/pulmonologia/artykuly-wytyczne/inne/201480,postepowanie-wrozstrzeniach-oskrzeli-udoroslych-podsumowanie-wytycznych-ers-2017-cz-2-leczenie>
- Raport nr AOTMiT-OT-434-4/2015** [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/073/RPT/AOTMiT\\_OT\\_434\\_4\\_2015\\_Colistin\\_Pulmozyne\\_PCD\\_20.05.2015\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/073/RPT/AOTMiT_OT_434_4_2015_Colistin_Pulmozyne_PCD_20.05.2015_BIP.pdf)
- Raport nr BOR.434.7.2017** [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/067/RPT/BOR-434-7\\_2017\\_Colistimethatum\\_Dornasum\\_off\\_label\\_05052017.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/067/RPT/BOR-434-7_2017_Colistimethatum_Dornasum_off_label_05052017.pdf)

## 5. Załączniki

### 5.1. Wykaz leków zawierających kolistynę i dornazę afa finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 2. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>106.0, Antybiotyki peptydowe - kolistyna</b>								
Colistin TZF, liofilizat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji i inhalacji, 1000000 IU	20 fioł.	05909990366514	324,00	340,20	361,21	361,21	ryczałt	3,20
<b>205.2, Leki mukolityczne - dornaza alfa</b>								
Pulmozyme, roztwór do nebulizacji, 1 mg/ml	30 amp.a 2,5 ml	05909990375813	2374,92	2493,67	2553,34	2553,34	ryczałt	3,20

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

### 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 19.03.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search ((((((colistimethate) OR "colistinmethanesulfonic acid" [Supplementary Concept]) OR ((colistimethat* or colistimethate sodium or colistin sodium methanesulfonate or colistimethate, disodium salt)))) OR (((("Colistin"[Mesh]) OR colistin*) OR (Colistin OR Colisticin OR Polymyxin E OR Colimycin OR Coly-Mycin OR Totazina)))) AND (((((((("Ciliary Motility Disorders"[Mesh] OR "Kartagener Syndrome"[Mesh])) OR Ciliary Motility Disorders) OR ((Disorder* AND Ciliary Motility)) OR ((Immotile Cilia AND Syndrome*))) OR ((Ciliary AND Dyskinesia*)) OR ((Syndrom* AND Kartagener*)) OR Kartagener Syndrome) OR Primary Ciliary Dyskinesia) OR ((Ciliary Dyskinesia AND Primary)) OR (Kartagener* Triad OR Siewert Syndrom* OR Polynesian Bronchiectases OR Polynesian Bronchiectasis OR Dextrocardia, Bronchiectasis, and Sinusitis OR Ciliary Dyskinesia, Primary, 1 OR Ciliary Dyskinesia, Primary, 1, With Or Without Situs Inversus OR Ciliary Dyskinesia, Primary))) Filters: Publication date from 2017/04/19	0
#2	Search (((((((((((("Ciliary Motility Disorders"[Mesh] OR "Kartagener Syndrome"[Mesh])) OR Ciliary Motility Disorders) OR ((Disorder* AND Ciliary Motility)) OR ((Immotile Cilia AND Syndrome*))) OR ((Ciliary AND Dyskinesia*)) OR ((Syndrom* AND Kartagener*)) OR Kartagener Syndrome) OR Primary Ciliary Dyskinesia) OR ((Ciliary Dyskinesia AND Primary)) OR (Kartagener* Triad OR Siewert Syndrom* OR Polynesian Bronchiectases OR Polynesian Bronchiectasis OR Dextrocardia, Bronchiectasis, and Sinusitis OR Ciliary Dyskinesia, Primary, 1 OR Ciliary Dyskinesia, Primary, 1, With Or Without Situs Inversus OR Ciliary Dyskinesia, Primary))) AND (((((dornase alfa[MeSH Terms]) OR "dornase alfa" [Supplementary Concept]) OR dornas*) OR dornase alfa) OR (dornase alpha OR recombinant human DNase OR rDNase OR Pulmozyme))) Filters: Publication date from 2017/04/19	0

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 19.03.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp ciliary dyskinesia/	4858
#2	ciliary dyskinesia.af.	6972
#3	ciliary immotility.af.	82
#4	ciliostasis.af.	465
#5	congenital ciliary immotility.af.	0
#6	dyskinesia, ciliary.af.	26
#7	immobile cilia syndrome.af.	12

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#8	immotile cilia syndrome.af.	1163
#9	primary ciliary dyskinesia.af.	5572
#10	exp Kartagener syndrome/	2723
#11	kartagener syndrome.af.	3306
#12	(primary and ciliary and dyskinesia).af	5988
#13	(Kartagener and syndrome).af.	3378
#14	(immotile and ciliary and syndrome).af.	1086
#15	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	10400
#16	exp colistin/	21768
#17	colistin.af.	33873
#18	belcomycin.af.	2
#19	colicort.af.	9
#20	colimycine.af.	135
#21	colisitn.af.	61
#22	colistine.af.	297
#23	colomycin.af.	413
#24	colymycin.af.	117
#26	colymicin.af	12
#27	multimycin.af.	1
#28	polymyxin.af.	35994
#29	exp colistimethate/	1117
#30	(colimycin methane sulfonate or colimycin methanesulfonate or colimycin methansulfonate or coliracin or colistimethane sodium or colistimethate sodium or colistin mesylate or colistin methane sulfonate or colistin methanesulfanate or colistin methanesulphonate or colistin sodium methanesulfonate or colistin sulphomethane or colistine methane sulfonate or colistine methanesulfonate or colobreathe or coly mycin injectable or coly mycin m or colymycin injectable or methacolimycin or promixin or sodium colistimethate).af.	1288
#31	"colistimethat* ".af.	2203
#32	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30	64276
#33	exp dornase alfa/	1713
#34	dornase alfa.af.	2781
#35	dornase alpha.af.	464
#36	dornase.af.	3197
#37	pulmozyme.af.	1305
#38	recombinant deoxyr bonuclease.af.	0
#39	32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37	3596
#40	31 or 38	67443
#41	15 and 39	197
#42	40 and 2017:2020.(sa_year).	56

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 19.03.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Kartagener Syndrome] explode all trees	10
#2	MeSH descriptor: [Ciliary Motility Disorders] explode all trees	19
#3	("Kartagener syndrome"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	26

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#4	(immotile ciliary syndrome):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#5	(ciliary dyskinesia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	51
#6	(primary ciliary dyskinesia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	47
#7	("ciliostasis"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	59
#9	MeSH descriptor: [Colistin] explode all trees	174
#10	(colistin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	432
#11	(colistin sulfate):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	35
#12	#9 or #10 or #11	432
#13	(dornase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	139
#14	("dornase alfa"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	118
#15	("dornase alpha"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	22
#16	("dornase α"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	26
#17	("dornase-alfa"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#18	("dornase-alpha"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#19	("dornase-α"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	26
#20	("Pulmozyme"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	68
#21	#13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20	202
#22	#12 or #21	631
#23	#8 and #22	2
#24	#23 Publication Year from 2017	0