



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

**Colistin TZF (colistinum),  
Pulmozyme (dornasum alfa)  
we wskazaniu: pierwotna dyskineza rzęsek**

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie  
oceny zasadność finansowania ze środków publicznych  
leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce  
Produktu Leczniczego

Raport Nr: AOTMiT-OT-434-4/2015

Warszawa, 20 maja 2015 r.

### Zastosowane skróty:

**AOTMiT, Agencja** – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**ATC** – ang. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* – system klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej

**CF** – ang. *cystic fibrosis* – mukowiscydoza

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**DDD** – ang. *defined daily dose* – dobowy dawka leku

**EMA** – ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja ds. Leków

**MZ** – Ministerstwo Zdrowia

**n.d.** – nie dotyczy

**NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia

**PCD**- ang. *primary ciliary dyskinesia* – pierwotna dyskineza rzęsek

**RK** – Rada Konsultacyjna

**RP** – Rada Przejrzystości

**Ustawa o refundacji** - ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.)

**Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej** - ustawa z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581.).

**WHO** – ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia

## Spis treści

Podstawowe informacje o zleceniu .....	4
Problem decyzyjny .....	5
2.1. Problem zdrowotny .....	6
2.2. Interwencja oceniana i komparatory .....	7
2.2.1. Interwencja oceniana .....	7
2.2.1.1. Zagadnienia rejestracyjne .....	8
2.2.1.2. Wskazania zarejestrowane .....	8
2.2.1.3. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	9
2.2.2. Komparatory .....	10
2.2.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu .....	11
2.2.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję 11	
2.2.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	11
2.2.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	11
2.2.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	11
2.2.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną .....	12
2.2.3. Liczebność populacji .....	12
3. Opinie ekspertów .....	13
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej .....	14
4.1. Rekomendacje kliniczne .....	14
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	16
5. Finansowanie ze środków publicznych .....	17
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	17
5.2. Stan finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych w innych krajach .....	17
6. Wskazanie dowodów naukowych .....	18
6.1. Analiza kliniczna .....	18
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej .....	18
6.1.2. Wyniki analizy klinicznej .....	18
6.1.3. Analiza bezpieczeństwa .....	20
7. Podsumowanie .....	22
7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	22
7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich .....	24
8. Załączniki .....	25
8.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	25
9. Piśmiennictwo .....	27

## Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)  
i znak pisma zlecającego

2015-05-06

PLA.4600.193.2015.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.):

- **Colistin TZF (colistinum),**
- **Pulmozyme (dornasum alfa)**

we wskazaniu odmiennym niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: **pierwotna dyskineza rzęsek**.

Typ zlecenia: art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r., poz. 581.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Wnioskowana technologia medyczna:

Produkty lecznicze:

- **Colistin TZF (colistinum), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji lub inhalacji, 1 000 000 U, 20 fiol. s. subs., kod EAN: 5909990366514;**
- **Pulmozyme (dornasum alfa), roztwór do nebulizacji, 1 mg/ml, 30 amp. a 2,5 ml**

dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.)

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

**Pierwotna dyskineza rzęsek**

Podmiot odpowiedzialny dla ocenianych technologii:

- **Colistin TZF:** Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A., ul. A. Fleminga 2 03-176 Warszawa
- **Pulmozyme:** Roche Polska Sp. z o.o., ul. Domaniewska 39B, 02-672 Warszawa, Polska

## *Problem decyzyjny*

Dnia 06.05.2015 r. pismem znak PLA.4600.193.2015.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące: przygotowania opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją przedmiotowych leków w zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.), dla których wydano decyzję o objęciu refundacją, o których mowa ww. Ustawie, jak również przygotowania materiałów analitycznych w przedmiotowym zakresie.

Zlecenie przekazano w trybie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581.).

W dniu 7.05.2015 r. otrzymano pismo znak: PLA.4600.193.2015.5.ISU, w którym wskazano, iż formalny termin wpłynięcia zlecenia do Agencji to 11.05.2015 r., w związku z czym opinia Rady Przejrzystości musi zostać wydana do 25 maja 2015 r.

W ramach prac nad niniejszym raportem wystąpiono z prośbą o opinię do 4 ekspertów praktyki klinicznej. Otrzymano jedno stanowisko (Dr hab. n. med. Zbigniewa Dońca – Konsultanta Krajowego w dziedzinie chorób płuc), które zostało opisane we właściwych rozdziałach niniejszego opracowania. Zgodnie z przesłanym stanowiskiem w leczeniu PCD produkt leczniczy Colistin TZF (Colistinum) jest podawany w postaci wziewnej.

## 2.1. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

**Pierwotna dyskineza rzęsek** (ang. *primary ciliary dyskinesia*, PCD) jest to rzadki, uwarunkowany genetycznie zespół, który jest dziedziczony autosomalnie recesywnie i wiąże się z występowaniem zaburzeń czynności rzęsek lub ich nieprawidłową budową (najczęściej ramion dyneinowych). Zaburzenia funkcji dotyczą rzęsek ruchowych typu „9+2”.

U ok. 50% chorych PCD rozstrzenie oskrzeli współwystępuje z ang. *situs inversus*, czyli odwróceniem narządów wewnętrznych klatki piersiowej i jamy brzusznej. Ten zespół zaburzeń nazywany jest zespołem Kartagenera (inaczej zespołem Siewerta).

Źródła: Antczak 2010, Zawadzka-Krajewska 2011, Cichocka-Jarosz 2012, Bestcilia

### Epidemiologia

Częstość występowania pierwotnej dyskinezy rzęsek oceniana jest na od 1:20 000 do 1:16 000 żywych urodzeń. Inne źródło wskazuje na jeszcze szerszy zakres częstości występowania: 1:4 000-1:40 000. Zgodnie z przeprowadzonym w Europie wielośrodkowym badaniem wielkości populacji chorych na PCD poniżej 20 r.ż., wykazano, iż populacja ta liczy 1 009 chorych (dane z 26 państw UE)<sup>1</sup>. Największy odsetek chorych przypadających na 1 milion dzieci w wieku 5-14 lat, zaobserwowano na Cyprze (111/1 mln), Szwajcarii (47/1 mln) oraz Danii (46/1 mln).

Źródła: Zawadzka-Krajewska 2011, Bush 2012, Kuehni 2010, Raczkowska-Łabuda 2014

Nie odnaleziono danych epidemiologii występowania PCD. Jedynie na stronie internetowej Stowarzyszenia na Rzecz Dzieci z Zaburzeniami Genetycznymi „GEN” wskazano, iż w Polsce jest ok. 100 dzieci z PCD.

Źródło: [http://www.gen.org.pl/index.php?option=com\\_content&task=view&id=730&Itemid=263](http://www.gen.org.pl/index.php?option=com_content&task=view&id=730&Itemid=263) (data dostępu: 11.05.2015 r.)

### Etiologia i patogeneza

Pierwotna dyskineza rzęsek powstaje na skutek mutacji genów białek aparatu rzęsek, co skutkuje zaburzeniami ruchomości rzęsek ruchowych. W konsekwencji dochodzi do upośledzenia transportu górnej śluzowej warstwy wydzieliny oskrzeli, a tym samym gromadzenia w drogach oddechowych śluzu z zanieczyszczeniami, co sprzyja infekcji dróg oddechowych. Powyższe prowadzi zaś do nawracających zapaleń nosa, zatok, uszu, oskrzeli oraz płuc, a także w późniejszym okresie do rozwoju rozstrzenia oskrzeli – trwałych zmian anatomicznych oskrzeli w postaci poszerzenia światła oskrzeli (u 29% chorych z PCD), czy niepłodności u mężczyzn (u ok. 50%) oraz obniżeniem płodności u kobiet.

Źródła: Antczak 2010, Zawadzka-Krajewska 2011, Bestcilia

### Obraz kliniczny i rozpoznanie

Pierwotna dyskineza rzęsek objawia się:

- zakażenia dolnych dróg oddechowych;
- przewlekłe zapalenie zatok;
- przewlekły ropny nieżyt nosa;
- przewlekłe zapalenie uszu;
- niepłodność męska;
- odwrócenie trzewi (u 50% chorych).

U noworodków PCD charakteryzuje się występowaniem: przyspieszonego oddechu, zapalenia płuc, zespołu zaburzeń oddychania noworodków (RDS), przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i związanej z tym

<sup>1</sup> w badaniu Kuehni 2010 uzyskano jedynie 51,8% narodowy odsetek odpowiedzi na wysłane ankiety.

trudności w karmieniu z powodu upośledzonej drożności nosa, dekstrokardii, odwrócenia ułożenia trzewi oraz wad typu: złożonej wady serca, zarośnięcia przełyku, zarośnięcia dróg żółciowych, jak również wodogłowia.

„Do innych objawów klinicznych należy przewlekłe wysiękowe zapalenie uszu, którego konsekwencją jest upośledzenie słuchu prowadzące do opóźnionego rozwoju mowy, przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok. Następstwem przewlekania się zapalenia oskrzeli są rozstrzenie oskrzeli. Zmiany radiologiczne początkowo występują w postaci rozdęcia płuc. W późniejszym okresie obserwowane są odcinkowe niedodmy, rozstrzenie oskrzeli zlokalizowane przede wszystkim w płacie środkowym.” Rozstrzenie oskrzeli rozwija się w wyniku przewlekłego zakażenia dolnych dróg oddechowych.

W PCD stosuje się badania przesiewowe (pomiar tlenu azotu w powietrzu wydychanym przez nos (nNO) i test sacharynowy) oraz badania diagnostyczne rozstrzygające (ocena ultrastruktury rzęsek – złoty standard, ocena ruchomości rzęsek w mikroskopie kontrastowo-fazowym oraz badania genetyczne – mutacji w genach DNAH5, DNAI1).

Źródła: Zawadzka-Krajewska 2011, Cichocka-Jarosz 2012

## Leczenie i cele leczenia

Z uwagi na brak podwójnie zaślepionych badań RCT, leczenie pierwotnej dyskinezy rzęsek opiera się na doświadczeniu lekarzy bądź protokołach leczenia mukowiscydozy. Metody leczenia są uzależniane od miejsca manifestacji choroby:

- dolne drogi oddechowe: retencja wydzieliny jest leczona za pomocą technik oczyszczających drogi oddechowe oraz wspierana przez regularne ćwiczenia. Stosuje się m.in.: różnorodne techniki fizjoterapii (drenaż posturalny, czy autogeniczny), urządzenia mechaniczne wspomagające przy wdechu oraz wdechu i wydechu, antybiotykoterapię (jeżeli potwierdzono zakażenie bakteryjne), obowiązkowa rutynowa opieka (obejmująca: szczepienia przeciwko grypie, unikanie palenia tytoniu i zanieczyszczenia środowiska), wziewne kortykosteroidy oraz leki rozszerzające oskrzela są tylko przepisywane w przypadkach, gdy dziecko jest również chore na astmę. W pojedynczych przypadkach stosuje się również leki przeciwzapalne i mukolityczne;
- górne drogi oddechowe: zaleca się stosowanie leczenia zachowawczego, zaś ubytek słuchu z powodu przewlekłego wydzielniczego zapalenia ucha środkowego zazwyczaj jest rekompensowany nieinwazyjnymi metodami (tj. aparat słuchowy), jednakże w wybranych przypadkach stosuje się endoskopową operację zatok. Stosowane są również antybiotyki, np. cyprofloksacyna (podawanej bezpośrednio do ucha) w leczeniu przewlekłego wycieku z ucha, w celu zapobieżenia rozwoju infekcji *Pseudomonas aeruginosa*;
- inne manifestacje PCD: u dorosłych mężczyzn chorych na PCD może zająć konieczność zastosowania rozrodu wspomaganego, czy docytoplazmatycznego wstrzyknięcia plemników (ang. *intracytoplasmatic sperm injection*, ICSI). Natomiast u kobiet z PCD obserwowano przypadki ciąży pozamacicznej (co jest związane z zaburzeniami transportu w jajowodzie).

Źródło: Bush 2012

## Przebieg naturalny i rokowanie

U dzieci z pierwotną dyskinezą rzęsek w późniejszym okresie często rozwija się astma oskrzelowa, co jest związane z nawracającymi obturacyjnymi zapaleniami oskrzeli, przewlekłym kaszlem, przyspieszonym oddechem.

Źródła: Zawadzka-Krajewska 2011

## 2.2. Interwencja oceniana i komparatory

### 2.2.1. Interwencja oceniana

Tabela 1 Charakterystykach analizowanych substancji czynnych

Produkt leczniczy	Colistin TZF ( <i>colistinum</i> )	Pulmozyme ( <i>dornasum alfa</i> )
Grupa	Leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego,	Leki mukolityczne. Kod ATC: R 05 CB 13

Produkt leczniczy	Colistin TZF (colistinum)	Pulmozyme (dornasum alfa)
<b>farmakoterapeutyczna</b>	polimiksyny. Kod ATC: J 01 XB 01	
<b>Charakterystyka</b>	<i>Kolistymetaz sodowy (kolistyna) należy do grupy antybiotyków polimiksynowych. Część cząsteczki polimiksyny zbudowana jest z peptydów otrzymywanych z hodowli szczepu Bacillus polymyxa var. colistinus.</i>	<i>Rekombinowana ludzka dezoksyrybonukleaza, wytwarzana przy użyciu metod inżynierii genetycznej, jest odpowiednikiem ludzkiego enzymu, który rozcina pozakomórkowe DNA.</i>
<b>Mechanizm działania</b>	<i>(...) działanie bakteriobójcze. Działa jak kationowy detergent. Działając na fosfolipidy i lipopolisacharydy błony komórkowej uszkadza błonę cytoplazmatyczną komórki bakteryjnej, co prowadzi do zmiany integralności osmotycznej błony cytoplazmatycznej. Następuje wyciek składników z wnętrza komórki, a następnie jej śmierć. Do zwykle wrażliwych gatunków bakterii należą: Acinetobacter spp., Citrobacter spp., Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa.</i>	<i>Zaleganie lepkiej, ropnej wydzieliny w drogach oddechowych powoduje pogorszenie czynności płuc oraz zaostrzenie zakażenia. Wydzielina ropna zawiera bardzo duże stężenie pozakomórkowego DNA, w postaci włóknistych polianionów uwalnianych przez rozpadające się leukocyty, które gromadzą się w odpowiedzi na zakażenie. In vitro dornaza alfa hydrolizuje DNA zawarte w płwocinie i znacznie zmniejsza lepkość płwociny w mukowiscydozie.</i>
<b>Sposób podania</b>	Możliwe podanie dożylnie (we wstrzyknięciach lub w infuzji), domięśniowo oraz w postaci inhalacji – roztwór do inhalacji należy sporządzać w odpowiednim inhalatorze (dostępny w aptekach). Roztwór do inhalacji należy podawać bezpośrednio po przygotowaniu.	Inhalacja przy użyciu zalecanego nebulizatora/kompresora dyszowego.
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na kolistymetaz sodowy lub inne polimiksyny, lub którąkolwiek substancję pomocniczą, miastenia.	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
<b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b>	- konieczna redukcja dawki u chorych z niewydolnością nerek, - możliwa niewydolność nerek lub neurotoksyczność przy przekraczaniu zalecanych dawek kolistyny, - u pacjentów z mukowiscydozą, niewydolnością nerek i otrzymujących duże dawki leku zaleca się kontrolowanie obrazu krwi i stężenia azotu pozabiałkowego w surowicy, - w przypadku podawania kolistyny w inhalacjach może wystąpić skurcz oskrzeli – jako profilaktyka podawane są leki z grupy agonistów receptorów $\beta_2$ -adrenergicznych.	Brak

Źródło: Charakterystyka produktu leczniczego: Colistin TZF oraz Pulmozyme

### 2.2.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Zagadnienia rejestracyjne dotyczące ocenianych produktów leczniczych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Zagadnienia rejestracyjne dot. Colistin TZF oraz Pulmozyme

Produkt leczniczy, postać, moc	Zawartość opakowania	Data uzyskania pierwszego pozwolenia	Ważność pozwolenia	Typ procedury
Colistin TZF, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji lub inhalacji, 1 000 000 U	20 fiolek s. subs.	25.11.1975 r.	bezterminowe	Narodowa
Pulmozyme, roztwór do nebulizacji, 1 mg/ml	30 amp. a 2,5 ml	19.12.1995 r.	bezterminowe	Narodowa

Źródło: <http://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/#results> (data dostępu 11.05.2015 r.)

### 2.2.1.2. Wskazania zarejestrowane

Dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej ww. produktów leczniczych dotyczy:

- **Colistin TZF:**
  - Ciężkiego zakażenia ogólnoustrojowego i układowego, wywołanego przez wrażliwe szczepy bakterii Gram-ujemnych (np. posocznice, zakażenia dolnych dróg oddechowych,



zakażenia dróg moczowych), jeśli rutynowo stosowane antybiotyki są przeciwwskazane lub nieskuteczne;

- W postaci inhalacji, jako leczenie wspomagające doustną lub parenteralną antybiotykoterapię zakażeń dolnych dróg oddechowych u pacjentów z mukowiscydozą.
- **Pulmozyme:**
  - leczenia mukowiscydozy u pacjentów z wartościami FVC (ang. *forced vital capacity* - natężona pojemność życiowa) powyżej 40% normy w celu poprawy czynności płuc.

Wielkość DDD określona przez WHO wynosi dla:

- **Colistin TZF:** 3 000 000 U dla postaci do podania parenteralnego oraz roztworu do inhalacji;
- **Pulmozyme:** 2,5 mg dla roztworu do inhalacji.

Źródło: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (data dostępu: 11.05.2015 r.)

W poniższej tabeli przedstawiono dawkowanie zgodne z ChPL dla obu ocenianych produktów leczniczych.

**Tabela 3 Dawkowanie zgodne z ChPL**

Colistin TZF ( <i>colistinum</i> )	Pulmozyme ( <i>dornasum alfa</i> )
<p>Dawkowanie zależy od drogi podania oraz od populacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Podanie parenteralne</b> - dzieci i dorośli: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ mc. ≤ 60kg: 50 000 IU/kg mc. (4 mg/kg mc.) maksymalnie do 75 000 IU/kg mc. (6 mg/kg mc.) na dobę, w 3 dawkach podzielonych (co 8 godz.)</li> <li>○ mc. &gt; 60kg: 1 000 000-2 000 000 IU 3x/dobę (co 8 godz.) – maksymalna dawka dobową wynosi: 6 000 000 IU (480 mg).</li> </ul> </li> <li>● Pacjenci z niewydolnością nerek, mukowiscydozą oraz u noworodków: 125-200 IU/ml (10-15 µg/ml) – zalecana kontrola stężenia kolistyny we krwi – wielkość dawek ustalana na podstawie wyników tych pomiarów.</li> </ul> <p>Czas leczenia co najmniej 5 dni. U pacjentów z mukowiscydozą, zwłaszcza w okresie zaostrzenia choroby, leczenie należy kontynuować przez 12 dni.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Podanie wziewne</b> – dawka ustalana indywidualnie w zależności od reakcji pacjenta na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ dzieci &lt; 2 lat: 500 000-1 000 000 IU 2x/dobę;</li> <li>○ dzieci &gt; 2 lat i dorośli: 1 000 000 – 2 000 000 IU 2x/dobę.</li> </ul> </li> </ul>	<p>Zalecana dawka wynosi 2,5 mg (zawartość 1 ampułki a 2,5 ml) w postaci inhalacji 1x/dobę.</p> <p>Niekiedy u pacjentów &gt; 21 r.ż. lepsze rezultaty osiągane są przy stosowaniu 2x/dobę.</p> <p>Należy systematycznie (codziennie) przyjmować dawki leku, ze względu na szybkie zanikanie efektu terapeutycznego po odstawieniu leku.</p>

Źródło: Charakterystyka produktu leczniczego: Colistin TZF oraz Pulmozyme

### 2.2.1.3. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych obu leków w przedmiotowym wskazaniu było już przedmiotem oceny Agencji. W maju 2013 r. Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię w odniesieniu do zastosowania Colistin TZF oraz Pulmozyme we wskazaniu: pierwotna dyskineza rzęsek (Opinia Rady Przejrzystości nr 146/2013 z dnia 27 maja 2013 r.) Jako uzasadnienie wskazano, iż *istnieją poważne przesłanki kliniczne do stosowania tych leków w ww. wskazaniach*.

Ponadto Colistin TZF był również przedmiotem oceny Agencji w innych niż oceniane wskazaniach (patrz tabela poniżej).

**Tabela 4 Dotychczasowa opinia Rady Przejrzystości dot. Colistin TZF w innych niż oceniane wskazaniach**

Stanowisko/Opinia	Treść
	<i>Colistin TZF, kod EAN 5909990366514</i>
Opinia Rady Przejrzystości nr 144/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r	<b>Zasadnym jest objęcie refundacją leku Colistin TZF we wskazaniach odmiennych niż określone w ChPL tj.:</b> - zakażenia dolnych dróg oddechowych – profilaktyka u osób po przeszczepie płuc w

Stanowisko/Opinia	Treść
	<i>Colistin TZF, kod EAN 5909990366514</i>
	<p>przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza; - zakażenia dolnych dróg oddechowych – leczenie wspomagające w skojarzeniu z antybiotykoterapią dożylną u osób po przeszczepie płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępność prac opisujących skuteczność leczenia kolistyną zakażeń o ciężkim przebiegu u pacjentów z oddziałów intensywnej terapii. Z powodzeniem stosowano terapię kolistyną u chorych z zapaleniem płuc, posocznica, zakażeniem zlokalizowanym wewnątrz jamy brzusznej, zakażeniem układu moczowego o etiologii wieloopornych szczepów, przede wszystkim <i>P. aeruginosa</i> i <i>A. baumannii</i>. Niekiedy jedyną opcję terapeutyczną stanowią polimyksyny, co oznacza, że tylko te antybiotyki są aktywne wobec szczepów bakteryjnych opornych na leki przeciwbakteryjne należące do innych grup. <i>Podkreślono, że dane dot. wysokiej nefrotoksyczności nie zostały potwierdzone badaniami współczesnymi.</i></p>

## 2.2.2. Komparatory

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w otrzymanym przez Agencję stanowisku eksperta praktyki klinicznej:

- nie istnieje technologia alternatywna dla zastosowania Pulmozyme (dornazy alfa) w leczeniu pierwotnej dyskinezy rzęsek;
- alternatywą dla wziewnego przyjmowania kolistyny jest stosowanie tobramycyny w inhalacji (zgodnie ze wskazaniem eksperta produkty lecznicze: Tobi, Bramitob), jednakże jest to technologia „zdecydowanie kosztowniejsza niż stosowanie kolistyny (3 500 vs 1 750 zł)”.

Tabela 5. Podstawowe informacje o alternatywnej substancji czynnej dla kolistyny

<b>Tobramycyna</b>	Tobramycyna jest antybiotykiem aminoglikozydowym wytwarzanym przez <i>Streptomyces tenebrarius</i> . Tobramycyna działa głównie poprzez zaburzenie syntezy białka, co prowadzi do zmian przepuszczalności błony komórkowej, postępującego zniszczenia otoczki komórki i w końcu do śmierci komórki. Tobramycyna ma działanie bakteriobójcze w stężeniach równych lub nieznacznie przewyższających stężenia hamujące wzrost.
J01GB01	
aminoglikozydy przeciwbakteryjne	

W żadnej z analizowanych ChPL dla produktów leczniczych, zawierających tobramycynę, nie stwierdzono jej dopuszczenia do obrotu w terapii pierwotnej dyskinezy rzęsek. Leki te są zarejestrowane do stosowania w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *P. aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą w wieku co najmniej 6 lat.

Tabela 6. Zarejestrowane wskazania wybranych produktów leczniczych zawierających tobramycynę na podstawie obowiązujących ChPL, zamieszczonych na stronie URPL

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Dostępne postaci	Wskazania zarejestrowane
Tobramycyna	Bramitob	Roztwór do nebulizacji	Leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>P. aeruginosa</i> u pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat i powyżej
	Tobi	płyn do inhalacji z nebulizatora	Długotrwałe leczenie przewlekłego zakażenia płuc wywołanego przez <i>P. aeruginosa</i> , u pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat i starszych. Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia dotyczące właściwego zastosowania leków przeciwbakteryjnych.

Oprócz wskazanych przez eksperta i wymienionych powyżej produktów leczniczych, zawierających tobramycynę, na terenie Polski dopuszczone do obrotu (w procedurze centralnej) są dwa inne leki, zawierające ten antybiotyk w postaci umożliwiającej podanie wziewne: TOBI Podhaler (proszek do inhalacji w kapsułkach twardej) oraz Vantobra (roztwór do inhalacji). Oba te produkty lecznicze są zarejestrowane do stosowania w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych *P. aeruginosa* u dorosłych i dzieci w wieku od 6 lat z mukowiscydozą.

Źródło: ChPL TOBI Podhaler (data ostatniej aktualizacji: 23.01.2015 r.), ChPL Vantobra (data ostatniej aktualizacji: 19.03.2015 r.)

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych żaden z powyższych produktów leczniczych, zawierających tobramycynę, nie jest refundowany w Polsce.

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 23 kwietnia 2015 r.

### 2.2.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Tabela 7. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Ekspert	Stanowisko*
<p><b>Dr hab. n. med. Zbigniew Doniec</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc dzieci</p>	<p><u>Alternatywą dla wziewnego leczenia kolistyną jest stosowanie tobramycyny do inhalacji (Tobi, Bramitob) w cyklu sekwencyjnym dwa razy dziennie po 300 mg, przez 28 dni, 28 dni przerwy, ponownie 28 dni leczenia i przewlekła kontynuacja leczenia w tym cyklu – terapia zdecydowanie kosztowniejsza niż stosowanie kolistyny (3500 vs. 1750 zł)</u> <u>Nie ma alternatywnego leczenia dla Pulmozyme – dornaza alfa jest jedynym dostępnym na rynku produktem upłynniającym treść oskrzelową poprzez trawienie DNA</u></p>

\* podkreślenia własne analityka Agencji

### 2.2.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

Tabela 8. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

Ekspert	Stanowisko*
<p><b>Dr hab. n. med. Zbigniew Doniec</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc dzieci</p>	<p><u>Ze względu na wysokie koszty Pulmozyme, oraz wyjątkowość tego produktu, w rzeczywistej praktyce medycznej lek nie będzie zastąpiony.</u> <u>Colistyn – jeśli przewlekłe leczenie zakażenia przez Pseudomonas aeruginosa nie będzie stosowane, prowadzić będzie do szybszego postępu nieodwracalnych uszkodzeń płuc u chorych na PCD. Leczenie kolistyną przy braku refundacji leku jest mało prawdopodobne ze względu na jej koszt, a alternatywne leczenie tobramycyną ze względu na jej wyraźnie wyższy koszt jest nieprawdopodobne.</u></p>

\* podkreślenia własne analityka Agencji

### 2.2.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tabela 9. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Ekspert	Stanowisko*
<p><b>Dr hab. n. med. Zbigniew Doniec</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc dzieci</p>	<p><u>Nie istnieje alternatywna technologia medyczna do aeroloterapii Pulmozyme.</u> <u>Najtańszą formą przewlekłej aeroloterapii w przypadku zakażenia przez Pseudomonas aeruginosa jest stosowanie kolistyny.</u></p>

\* podkreślenia własne analityka Agencji

### 2.2.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tabela 10. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Ekspert	Stanowisko*
<p><b>Dr hab. n. med. Zbigniew Doniec</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc dzieci</p>	<p><u>Stosowanie Pulmozyme jest najskuteczniejszą metodą upłynniania ropnej treści oskrzelowej.</u> <u>Skuteczniejszą metodą leczenia przewlekłego zakażenia Pseudomonas aeruginosa jest sekwencyjna, wziewna antybiotykoterapia z zastosowaniem tobramycyny.</u></p>

\* podkreślenia własne analityka Agencji

### 2.2.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

**Tabela 11. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce**

Ekspert	Stanowisko
<p><b>Dr hab. n. med. Zbigniew Doniec</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc dzieci</p>	<p><i>Ze względu na rzadkość występowania zespołu pierwotnej dyskinezy rzęsek nie zostały jak dotychczas opracowane wytyczne postępowania klinicznego.</i></p>

### 2.2.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Poza opisaną w podrozdziale 2.2.1.3. *Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą*, opinią Rady Przejrzystości nr 146/2013 z dnia 27 maja 2013 r., odnoszącą się do refundacji leków: Colistin TZF oraz Pulmozyme we wskazaniu pozarejestryjnym: pierwotna dyskineza rzęsek, w Agencji oceniano także zastosowanie dwóch innych substancji czynnych w leczeniu dyskinez rzęsek, do których zaliczana jest PCD. Otóż opinią Rady Przejrzystości nr 317/2013 z dnia 25 listopada 2013 r. uważa się za „(...) *zasadne dalsze finansowanie ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż objęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego produkty lecznicze zawierające substancje czynne: fenoterol + bromek ipratropium oraz bromek ipratropium we wskazaniach: mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo płucna, dyskineza rzęsek (...)*”. Jako uzasadnienie do powyższej opinii Rada wskazała, iż: „*Jakkolwiek, brak jest dostatecznej jakości dowodów naukowych dotyczących stosowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: fenoterol + bromek ipratropium oraz bromek ipratropium we wskazaniach: mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo płucna, dyskineza rzęsek, to zdaniem ekspertów leki te znajdują zastosowanie w praktyce klinicznej.*”

Źródło: *Opinia Rady nr 146/2013 oraz Opinia Rady nr 317/2013*

### 2.2.3. Liczebność populacji

Epidemiologia PCD została przedstawiono w *podrozdziale 2.1.* w punkcie „*Epidemiologia*”. Zgodnie z odnalezionymi źródłami częstość występowania pierwotnej dyskinezy rzęsek, w zależności od publikacji, wynosi od 1:20 000 do 1:16 000 żywych urodzeń lub 1:4 000-1:40 000. Jedyne dane dotyczące epidemiologii PCD na terenie Polski pochodziły ze strony internetowej Stowarzyszenia „GEN”, na której odnaleziono informację, iż w Polsce ok. 100 choruje na PCD.

W tabeli poniżej przedstawiono natomiast oszacowania populacji przekazane przez eksperta praktyki klinicznej.

**Tabela 12. Oszacowania populacji wg ekspertów klinicznych**

Ekspert	Stanowisko*
<p><b>Dr hab. n. med. Zbigniew Doniec</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc dzieci</p>	<p><i>Dokładna liczba chorych z zespołem pierwotnej dyskinezy rzęsek (PCD) w Polsce jest nieznaną (brak centralnego rejestru). Częstość występowania zespołu pierwotnej dyskinezy rzęsek ocenia się na 1:15 000 do 1:20 000 urodzeń, zatem każdego roku można spodziewać się około 20-25 nowych rozpoznań.</i></p> <p><i>Największa grupa chorych z PCD w Polsce jest zarejestrowana w Oddziale Terenowym Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Rabce-Zdroju i liczy obecnie 226 chorych za okres ostatnich 20 lat.</i></p> <p><i>Odsetek chorych na PCD przewlekle zakażonych przez Pseudomonas aeruginosa, co stanowi wskazanie do zastosowania Colistin TZF szacuje, w oparciu o dane Instytutu, na około 5% wszystkich chorych z PCD.</i></p> <p><i>Pulmozyme wg danych z Instytutu jest stosowane u około 20% chorych z PCD (dzieci) prowadzonych przewlekle przez klinikę.</i></p>

\* podkreślenia własne analityka Agencji

### 3. Opinie ekspertów

Tabela 13. Opinia eksperta praktyki klinicznej

Ekspert	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciwko finansowaniu	Stanowisko własne
<b>Dr hab. n. med. Zbigniew Doniec</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc dzieci	<ul style="list-style-type: none"><li><i>Jest najtańszą technologią medyczną – Colistin TZF (colistinum);</i></li><li><i>Nie ma alternatywnego leczenia dla Pulmozyme – dornaza alfa</i></li></ul>	<i>Brak</i>	<i>Uważam za wskazane utrzymanie finansowania ze środków publicznych zarówno Pulmozyme (dornasum alfa) jak i Colistin TZF (colistinum)</i>

## 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

### 4.1. Rekomendacje kliniczne

Na potrzeby identyfikacji rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego w analizowanym wskazaniu: pierwotna dyskineza rzęsek, w dniu 12.05.2015 r. przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji:

- National Guideline Clearinghouse (korzystano ze słów kluczowych, odpowiadających analizowanemu wskazaniu: *primary ciliary dyskinesia*),
- Guidelines International Network (korzystano ze słów kluczowych, odpowiadających analizowanemu wskazaniu: *primary ciliary dyskinesia*),
- TRIP Database (korzystano ze słów kluczowych, odpowiadających analizowanemu wskazaniu: *primary ciliary dyskinesia*).

Dodatkowo wykonano wyszukiwanie wolnotekstowe przy zastosowaniu wyszukiwarki google.com oraz przeszukano stronę The European Respiratory Society.

Przeszukano także strony internetowe następujących instytucji zajmujących się ochroną zdrowia: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), National Health and Medical Research Council (NHMRC), U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF), Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ).

Ostatecznie odnaleziono jedynie 1 wytyczne postępowania klinicznego (The European Respiratory Society). Poza powyższą pracą odnaleziono jedynie opracowania wtórne, w których opisywano zagadnienie diagnostyki i leczenia PCD. Opracowania wtórne zostały opisane w rozdziale 6.1.2. *Wyniki analizy klinicznej*.

Zgodnie z odnalezionym konsensusem opisanym w wytycznych European Respiratory Society:

- większość lekarzy w przypadku stwierdzenia **zakażenia *P. aeruginosa* stosuje schemat antybiotykoterapii** analogiczny do tego stosowanego u chorych na mukowiscydozę – **wziewna kolistyna w skojarzeniu z doustną cyprofloksacyną**;
- **rhDNaza (dornaza alfa) jest zalecana do stosowania u wybranych pacjentów z PCD**, gdyż u niektórych z nich przy jej stosowaniu następuje poprawę funkcji płuc przy jej zastosowaniu.

Tabela 14 Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w terapii pierwotnej dyskinezy rzęsek

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Europa	European Respiratory Society (ERS) 2009	<p>Dokument ten zawiera konsensus dotyczący diagnozy i leczenia pierwotnej dyskinezy rzęsek w populacji pediatrycznej. Wytyczne te podkreślają, iż z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych na populacji chorych na PCD, wszystkie rekomendacje są oparte na dowodach o bardzo niskiej wiarygodności, bądź są ekstrapolowane z wytycznych dotyczących leczenia mukowiscydozy (jednakże przy uwzględnieniu faktu, iż skuteczność stosowanych leków może być różna w tych dwóch jednostkach chorobowych). Jako przykład na powyższe wskazano różnicę w skuteczności stosowania inhalacji rekombinowanej ludzkiej (rh) DNAazy (dornazy alfa) w mukowiscydozie i PCD.</p> <p>W związku z powyższym wytyczne te zalecają lekarzom bycie elastycznym oraz próbowanie zastosowania nowych terapii, jeżeli stan dziecka wymaga leczenia, przy zachowaniu gotowości do zaprzestania terapii jeżeli ono nie działa.</p> <p>W przypadku stosowania antybiotyków wytyczne podają, iż u dzieci z PCD należy regularnie (co <math>\geq</math> 3 mies.) wykonywać wymazy z płwociny w celu zidentyfikowania ewentualnych infekcji. Najczęściej występują zakażenia <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Staphylococcus aureus</i> i <i>Streptococcus pneumoniae</i>, jednakże są również obserwowane zakażenia prątkami nie grzyźliczymi czy <i>Pseudomonas aeruginosa</i>. W niektórych ośrodkach stosowana jest profilaktyka zakażeń przy zastosowaniu doustnych antybiotyków – choć procedura ta nie jest standardowo zalecana, w przypadku nawracających regularnie infekcji zaleca się rozważenie wdrożenia takiej profilaktyki. Wysokie dawki doustnych antybiotyków zalecane są w przypadku wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia się funkcji płuc. Jeżeli jest to możliwe wybór antybiotyku powinien być wykonywany na podstawie antybiogramu wykonanego na pobranym wymazie. Niekiedy konieczne jest przeprowadzenie płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (u dzieci nie produkujących płwociny). Brak jest jakichkolwiek dowodów dot. stosowania antybiotyków parenteralnie. Jednakże na podstawie doświadczenia empirycznego jest ono stosowane w przypadku braku poprawy przy podawaniu doustnej antybiotykoterapii. Zgodnie z konsensusem w przypadku stwierdzenia zakażenia <i>P. aeruginosa</i> większość lekarzy zastosuje schemat eradykacji analogiczny do tego stosowanego w CF*, a w przypadku przewlekłego zakażenia, rozważy zastosowanie długoterminowej wziewnej antybiotykoterapii (brak dowodów na skuteczność u chorych z PCD).</p> <p><u>Zalecenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rekomenduje się natychmiastowe wprowadzenie antybiotykoterapii w przypadku wystąpienia zakażenia <i>H. influenzae</i>, <i>S. aureus</i>, <i>S. pneumoniae</i>, <i>P. aeruginosa</i> lub prątkami nie grzyźliczymi. Dokładny czas trwania terapii jest ustalany indywidualnie [<b>Poziom dowodów: niski, korzyść: faktyczna, siła rekomendacji: silna</b>].</li> <li>- Długookresowe stosowanie wziewnych antybiotyków przeciw <i>P. aeruginosa</i> powinno być rozważone w celu redukcji zaostżeń [<b>Poziom dowodów: opinia eksperta, korzyść: faktyczna, siła rekomendacji: słaba</b>].</li> <li>- Profilaktyczna doustna antybiotykoterapia nie powinna być stosowana u wszystkich pacjentów z PCD, ale powinna być rozważona, jeżeli regularnie konieczne jest powtarzanie doustnej antybiotykoterapii [<b>Poziom dowodów: opinia eksperta, korzyść: dyskusyjna, siła rekomendacji: słaba</b>].</li> <li>- Wysokie dawki doustnych antybiotyków powinny być stosowane jeżeli tyko wystąpią pierwsze objawy pogorszenia objawów oddechowych lub pogorszenie funkcji płuc. Jeżeli objawy oddechowe nie ustępują w wyn ku zastosowania powyższej terapii, należy wdrożyć dożylną antyterapię. [<b>Poziom dowodów: opinia eksperta, korzyść: faktyczna, siła rekomendacji: silna</b>].</li> </ul> <p>Wskazano również, iż skuteczność zastosowania <b>rhDNAzy (oceniany produkt leczniczy Pulmozyme)</b> w inhalacjach w terapii PCD <b>nie jest udowodniona</b>. Chociaż kazuistycznie, <b>u niektórych pacjentów stwierdza się poprawę funkcji płuc przy jej zastosowaniu</b>.</p> <p><u>Zalecenia:</u> Konsensus ten <b>zaleca rozważanie zastosowania rhDNAzy u wybranych pacjentów</b> [<b>Poziom dowodów: niski, korzyść: dyskusyjna, siła rekomendacji: słaba</b>].</p>

\* Zgodnie ze wskazanymi w referencjach publikacjami schemat eradykacji zakażenia *P. aeruginosa* u chorych na CF opiera się na zastosowaniu **wziewnej kolistyny w skojarzeniu z doustną cyprofloksacyną** [Taccetti 2005, Haiby 2005]

#### 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W wyniku przeprowadzonego w dniu 13.05.2015 r. wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence;
- WALES - All Wales Medicines Strategy Group;

nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych Colistin TZF (colistinum), czy Pulmozyme (dornasum alfa) w analizowanym wskazaniu. Zidentyfikowane rekomendacje refundacyjne odnosiły się do zastosowania przedmiotowych substancji czynnych w mukowiscydozie. Nie zostały one więc opisane w niniejszym raporcie jako niezwiązane z przedmiotem zlecenia MZ.

Należy mieć na uwadze, że w większości krajów europejskich brak jest pozytywnych list leków refundowanych we wskazaniach pozarejestacyjnych. Za zastosowanie leku w takim przypadku odpowiada lekarz, leki stosowane są w ramach badań klinicznych lub refundowane na zasadach indywidualnej zgody, po wykazaniu, że w danym stanie klinicznym nie jest możliwe zastosowanie innego leku, który jest refundowany oraz wskazaniu dowodów na skuteczność kliniczną. Ponadto, rekomendacje refundacyjne możliwe do odnalezienia na stronach agencji HTA rzadko, jeśli w ogóle, dotyczą wskazań pozarejestacyjnych – zwykle odniesienie się do takich wskazań w rekomendacji jest niemożliwe z uwagi na uwarunkowania prawne.



## 5. Finansowanie ze środków publicznych

### 5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Aktualny stan finansowania rozważanych produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce w ramach obowiązującego Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.23) został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tabela 15 Finansowanie rozważanych produktów leczniczych w ramach obowiązującego Obwieszczenia MZ

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku, kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
<b>Grupa limitowa 106.0, Antybiotyki peptydowe - kolistyna</b>									
Colistinum	Colistin TZF, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji lub inhalacji, 1000000 U, Kod EAN: 5909990366514	259,2	272,16	291,46	291,46	Mukowiscydoza	<u>Pierwotna dyskineza rzęsek</u> ; zakażenia dolnych dróg oddechowych - profilaktyka u osób po przeszczepie płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza; zakażenia dolnych dróg oddechowych - leczenie wspomagające w skojarzeniu z antybiotykoterapią dożylną u osób po przeszczepie płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza	ryczałt	3,20
<b>Grupa limitowa 205.2, Leki mukolityczne - dornaza alfa</b>									
Dornasum alfa	Pulmozyme, roztwór do nebulizacji, 1 mg/ml, Kod EAN: 5909990375813	2381,4	2500,47	2560,23	2560,23	Mukowiscydoza	<u>Pierwotna dyskineza rzęsek</u>	ryczałt	3,20

UCZ-urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; CD- Cena detaliczna; WLF- Wysokość limitu finansowania; PO - Poziom odpłatności; WDŚ - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 23 kwietnia 2015 r.

### 5.2. Stan finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych w innych krajach

Brak danych.

## 6. Wskazanie dowodów naukowych

### 6.1. Analiza kliniczna

#### 6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Na potrzeby identyfikacji opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących oceny skuteczności zastosowania kolistyny lub dornazy alfa w pierwotnej dyskinezie rzęsek, w dniu 8.05.2015 r. przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji medycznej:

- MEDLINE przez platformę PubMed (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 8.1);
- Embase przez Ovid (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 8.1);
- The Cochrane Library (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 8.1);
- CRD – Centre for Reviews and Dissemination (korzystano ze słów kluczowych, odpowiadających poszczególnym z analizowanych wskazań: *primary ciliary dyskinesia*) – data wyszukiwania 13.05.2015 r.

Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia, kierowano się następującymi kryteriami:

**Populacja:** chorzy pierwotną dyskinezą rzęsek;

**Interwencja:** kolistyna i/lub dornaza alfa;

**Komparator:** nie ograniczono;

**Punkty końcowe:** nie ograniczono;

**Dodatkowe ograniczenia:**

W trakcie tworzenia strategii wyszukiwania nie zastosowano żadnych dodatkowych ograniczeń dotyczących daty, typu i języka publikowanych opracowań. Tak zaprojektowana strategia charakteryzowała się wysoką czułością. Dodatkowo z powodu niewielkiej ilości odnalezionych materiałów, do etapu przeglądu abstraktów włączono wszystkie publikacje dotyczące PCD zamieszczone w bazie danych The Cochrane Library.

#### 6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano i opisano poniżej:

- 2 publikacje przedstawiające opisy łącznie 3 przypadków dla zastosowania leku Pulmozyme w leczeniu PCD (*El-Abiad 2007* i *Berge 1999*);
- 1 badanie, które porównuje zapisy konsensusu ERS z 2009 r. (opisane w *rozdz. 4.1.* niniejszego raportu) z aktualną praktyką postępowania w Europie (*Strippoli 2012*);
- 6 opracowań opisowych, poświęconych charakterystyce PCD, jej przyczynom oraz metodom leczenia (*Werner 2015, Lucas 2012, Bush 2012,, Smytch 2010, Amirav 2009, Barbato 2009*).

Nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych (w tym opisów przypadków) odnoszących się do zastosowania kolistyny w leczeniu PCD.

#### **Opisy przypadków – Pulmozyme (dornaza alfa)**

##### *El-Abiad 2007*

Publikacja ta przedstawia opis długoterminowego leczenia dwójki rodzeństwa chorych na pierwotną dyskinezę rzęsek z wykorzystaniem dornazy alfa (preparat Pulmozyme).

Pacjent 1

Chłopiec w wieku 13 lat, urodzony w 35 tygodniu ciąży. W wieku niemowlęcym zdiagnozowano u niego *situs inversus*, dekstrokardię z dwuujściową prawą komorą (ang. *dextrocardia with double outlet right ventricle*; DORV), niedomykalność zastawki trójdzielnej oraz regurgitację. W wieku 9 mies. zoperowano DORV,

natomiast niedomykalność zastawki trójdzielnej zoperowano w wieku 9 lat. W pierwszym roku życia pojawił się przewlekły kaszel oraz świszczący oddech. Zdiagnozowano PCD. Rozpoczęto terapię: lekami rozszerzającymi oskrzela, antybiotykami, lekami moczopędnymi oraz zastosowano fizjoterapię klatki piersiowej. W wieku 26 mies., z powodu zaostrzenia objawów ze strony układu oddechowego, rozpoczęto leczenie dornazą alfa w dawce 2,5 mg/dzień. W ciągu kilku tygodni nastąpiła poprawa w zakresie objawów oddechowych, co poprawiło jakość życia pacjenta. Dobry stan utrzymywał się w trakcie wizyt kontrolnych – występował tylko łagodny, przerywany kaszel i świszczący oddech. W wieku 6 lat przeprowadzono ocenę funkcji płuc przy zastosowaniu parametru natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (ang. *forced expiratory volume in 1 second*; FEV<sub>1</sub>), która wynosiła 92%. Terapię dornazą alfa przerywano dwukrotnie: w wieku 7 i 9 lat. W obydwu przypadkach kontynuowano pozostałe działania terapeutyczne. Wynik badania FEV<sub>1</sub> w ciągu 4 miesięcy od zaprzestania przyjmowania rhDNazy spadły odpowiednio: z 90% do 77% i z 80% do 59%. W tym czasie nastąpiło również pogorszenie objawów ze strony układu oddechowego. Po wznowieniu terapii dornazą alfa nastąpiła poprawa objawów oddechowych oraz wzrost parametru FEV<sub>1</sub> do odpowiednio: 81% i 87%. W wieku 13 lat pacjent miał ustabilizowane objawy ze strony układu oddechowego i parametr FEV<sub>1</sub> na poziomie 89%. Cały czas było kontynuowane leczenie dornazą alfa.

#### Pacjent 2

Chłopiec w wieku 17 lat, urodzony w prawidłowym terminie. Przed 6 r.ż. pacjent cierpiał na przewlekłe zapalenie zatok przynosowych oraz wysięk z ucha, które były aktywnie leczone. W wydzielinie usznej rozwinęło się zakażenie *P. aeruginosa*, które poddano terapii doustnymi i dożylnymi antybiotykami. Diagnoza PCD nastąpiła w wieku 6 lat (po wykryciu choroby u młodszego brata). W momencie diagnozy nie występowały objawy ze strony układu oddechowego, a FEV<sub>1</sub> wynosił 87%. Nie stwierdzono Zespołu Kartagera ani problemów sercowych. Objawy ze strony układu oddechowego pojawiły się 6 mies po postawieniu diagnozy, a parametr FEV<sub>1</sub> spadł do 69%. Rozpoczęto leczenie lekami rozszerzającymi oskrzela, antybiotykami oraz zastosowano fizjoterapię klatki piersiowej. Z powodu nieustępowania objawów, po 9 mies. rozpoczęto terapię dornazą alfa. Parametr FEV<sub>1</sub> wynosił wtedy 78%. Nastąpiła poprawa objawów ze strony układu oddechowego, FEV<sub>1</sub> po 7 mies. wzrósł do 89%. W wieku 9 lat zaprzestano podawania dornazy alfa. W następstwie nastąpiło zaostrzenie objawów ze strony układu oddechowego i spadek parametru FEV<sub>1</sub> do 54%. Po wznowieniu terapii dornazą alfa osłabły objawy ze strony układu oddechowego a parametr FEV<sub>1</sub> wzrósł do 83%. Leczenie kontynuowano. W wieku 16 lat nastąpiło zaostrzenie objawów oddechowych (kaszel, świszczący oddech, zaburzenia snu, płytki oddech). Parametr FEV<sub>1</sub> spadł do 58%. Było to spowodowane niestosowaniem się do zaleceń lekarza dotyczących przyjmowania rhDNazy oraz depresją pacjenta. Pomimo podejmowanych interwencji, pacjent nie powrócił do stosowania zalecanej terapii.

#### Berge 1999

Jest to opis pojedynczego przypadku PCD.

PCD u chłopca zdiagnozowano w okresie ciąży – stwierdzono *situs inversus*, wcześniej chorobę zdiagnozowano u starszej siostry. Chłopiec urodził się w prawidłowym terminie (ocena w skali Apgar: 8, 7 i 9 w odpowiednio: 1, 5 i 10 minucie). W związku niewydolnością oddechową noworodka konieczna była intubacja i zastosowanie mechanicznego wspomaganie oddychania. Przez 7 dni podawano również antybiotyki: amoksycyline i cefotaksym. Po zakończeniu intubacji u pacjenta, pomimo zastosowania dodatkowego leczenia, utrzymało się przyspieszenie oddechu (tachypnoe: częstość oddechów 65-82/min). Konieczne było podawanie tlenu. W obydwu płucach było słychać gwizdy i trzaski. Nocna saturacja poniżej 95% (mierzona bez suplementacji tlenowej) występowała przez 84% czasu obserwacji dnia 22 i przez 89% czasu obserwacji dnia 31. Cztery dni później (35 dnia) rozpoczęto podawanie dornazy alfa (2,5 mg/dzień). W ciągu 2 dni ustąpiły duszności, a częstość oddechów spadła do 40-60/min. Nastąpiła normalizacja odgłosów oddechowych. Po 4 dniach terapii dornazą alfa powtórzono nocne pomiary saturacji: wynik poniżej 95% utrzymywał się przez 47% czasu obserwacji. Pacjent opuścił szpital po 41 dniach. Kontynuowano terapię dornazą alfa (2,5 mg/dzień) oraz profilaktycznie podawano antybiotyki (amoksycylina z kwasem klawulanowym). Podczas kontroli, przeprowadzonej po 3 tyg., utrzymywał się poprawny stan zdrowia z cichym oddechem i pojedynczymi trzaskami. Następował prawidłowy wzrost masy dziecka. W ciągu 7 mies. konieczne były 2 hospitalizacje związane z dusznościami i kaszlem. Przed oboma hospitalizacjami rodzice na pewien czas przestawali podawać leki (w tym dornazę alfa). Za każdym razem następowała poprawa po zastosowaniu dożylnych antybiotyków, leków rozszerzających oskrzela i dornazy alfa. Podczas 2-giej hospitalizacji, gdy pacjent miał 7 mies., po uzyskaniu prawidłowych parametrów, postanowiono przerwać terapię dornazą alfa. Podczas 3-dniowej obserwacji nie wykazano pogorszenia stanu zdrowia. W związku z tym nie wznowiono terapii tym lekiem. Do momentu zakończenia prac nad tym artykułem nie odnotowano zaostrzeń objawów płucnych.

## Inne odnalezione opracowania

### Strippoli 2012

Autorzy niniejszego artykułu wystali 10-cio stronicową ankietę do wszystkich ośrodków zajmujących się opieką nad pediatrycznymi pacjentami z PCD w Europie a także Turcji i Izraelu. Odpowiedź nadeszło 223 ośrodki, z czego 194 z 26 krajów (nie było wśród nich Polski) zostało włączonych do analizy (tylko w nich leczono pacjentów z PCD). Analiza otrzymanych wyników wykazała, iż w większości państw opieka nad tymi chorymi nie jest scentralizowana, a na jeden ośrodek przypada najczęściej 4 pacjentów (mediana). W podsumowaniu wskazano, iż 90% ośrodków ma możliwość przeprowadzenia biopsji błony śluzowej nosa i oskrzeli, a próbki są analizowane za pomocą mikroskopii elektronowej (77%), czy testu funkcji rzęsek (57%). Jako badanie screeningowe stosowany jest najczęściej pomiar stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym przez nos (46% ośrodków), czy też test sacharynowy (36% ośrodków).

Przeprowadzona analiza wykazała, iż stosowane schematy leczenia różnią się znacząco pomiędzy ośrodkami oraz państwami i nie są w większości zbieżne z przywołanymi wytycznymi. W prawie połowie ośrodków chorym przepisywano okresowo lub ciągle rhDNazę (45%), natomiast antybiotyki były stosowane rutynowo w 88% ośrodków w leczeniu zaostrzeń choroby. W mniejszej liczbie ośrodków stosowano profilaktykę antybiotykową (tj.: antybiotyki w nebulizacji, doustne antybiotyki, przerywany schemat doustnej antybiotykoterapii, regularne lub przerywane podawanie antybiotyków dożylnie).

### Bush 2012

Ze względu na brak długookresowych, podwójnie zaślepionych RCT, stosowane schematy leczenia opierają się na doświadczeniu lekarza oraz protokołów postępowania stosowanych w CF (pomimo różnic w patofizjologii obu tych jednostek chorobowych). Dlatego też jedyne dostępne wytyczne opierają się na opinii ekspertów. W publikacji tej wskazano natomiast, iż stosowanie m.in. rhDNazy w terapii CF jest oparte na pojedynczych doniesieniach. Antybiotyki są natomiast przepisywane w przypadku stwierdzenia obecności zakażenia bakteryjnego, a także są podawane ciągle w przypadku powtarzających się zakażeń.

### Werner 2015, Lucas 2012, Smytch 2010, Amirav 2009, Barbato 2009

Autorzy powyższych prac przeglądowych wskazują na brak wysokiej jakości dowodów naukowych na skuteczność jakiegokolwiek terapii w PCD. Zalecane jest elastyczne i zindywidualizowane podejście do pacjenta. W przypadku nieskuteczności podejmowanych działań należy je niezwłocznie przerywać. 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 (*El-Abiad 2007, Berge 1999*), oraz publikacji *Desai 1995*, której pełnego tekstu nie udało się pozyskać w toku prac nad niniejszym opracowaniem (również opis przypadku dla zastosowania dornazy alfa w terapii PCD), ze wskazaniem, iż są to jedyne opublikowane dowody dotyczące stosowania preparatu Pulmozyme w leczeniu PCD. W żadnej z tych publikacji nie odniesiono się bezpośrednio do zastosowania kolistyny w leczeniu przewlekłych zakażeń *P. aeruginosa* w przebiegu PCD.

### 6.1.3. Analiza bezpieczeństwa

#### Analiza bezpieczeństwa na podstawie ChPL

##### ChPL Colistin TZF

Do działań niepożądanych związanych ze stosowaniem przedmiotowego leku należy zaliczyć:

- zaburzenia układu nerwowego, tj.: parestezje w obrębie twarzy, zawroty głowy, zaburzenia mowy, zaburzenia widzenia, stan splątania, psychozy;
- bezdech;
- alergiczne wysypki skórne;
- zaburzenia czynności nerek;
- podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, gorączka;

Wśród działań niepożądanych mogących wystąpić po podaniu kolistyny w postaci inhalacji wymieniono: skurcz oskrzeli, ból w gardle lub jamie ustnej, spowodowany nadwrażliwością lub zakażeniem drożdżakami *Candida albicans* oraz wysypki skórne spowodowane nadwrażliwością.

#### ChPL Pulmozyme

W ChPL zamieszczono informację, iż większość działań niepożądanych występuje rzadko (<1/1 000), ma łagodny przebieg oraz nie wymaga zmian w schemacie dawkowania. Wśród działań niepożądanych wymienionych w ChPL Pulmozyme znalazły się:

- zapalenia spojówek;
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, tj.: dysfonia, duszność, zapalenie gardła, zapalenie krtani, zapalenie błony śluzowej nosa (wszystkie pochodzenia nieinfekcyjnego);
- pogorszenie wyników testów oceniających czynność płuc;
- niestrawność;
- wysypka, pokrzywka;
- ból w klatce piersiowej (pochodzenia opłucnowego, pochodzenia niesercowego) i gorączka.

Ponadto podkreślono, iż w początkowym okresie stosowania Pulmozyme może dojść do pogorszenia się czynności płuc oraz zwiększenia ilości plwociny.

#### **Analiza bezpieczeństwa na podstawie innych źródeł**

W wyniku wyszukiwania innych materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianych leków w leczeniu PCD na stronach EMA (*European Medicine Agency*), FDA (*Food and Drug Administration*) oraz URPL (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), nie odnaleziono żadnych dodatkowych materiałów odnoszących się do bezpieczeństwa stosowania tych produktów leczniczych.

## 7. Podsumowanie

### 7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

#### Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych

- **Colistin TZF (colistinum), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji lub inhalacji, 1 000 000 U, 20 fioł. s. subs., kod EAN: 5909990366514;**
- **Pulmozyme (dornasum alfa), roztwór do nebulizacji, 1 mg/ml, 30 amp. a 2,5 ml**

we wskazaniu odmiennym niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: **pierwotna dyskineza rzęsek**, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.).

W dniu 7.05.2015 r. otrzymano pismo znak: PLA.4600.193.2015.5.ISU, w którym wskazano, iż formalny termin wypłynięcia zlecenia do Agencji to 11.05.2015 r., w związku z czym opinia Rady Przejrzystości musi zostać wydana do 25 maja 2015 r.

W ramach prac nad niniejszym raportem wystąpiono z prośbą o opinię do 4 ekspertów praktyki klinicznej. Otrzymano jedno stanowisko, które zostało opisane we właściwych rozdziałach niniejszego opracowania.

#### Problem zdrowotny

**Pierwotna dyskineza rzęsek** (ang. *primary ciliary dyskinesia*, PCD) jest to rzadki, uwarunkowany genetycznie zespół, który jest dziedziczony autosomalnie recesywnie i wiąże się z występowaniem zaburzeń czynności rzęsek lub ich nieprawidłową budową (najczęściej ramion dyneinowych). Zaburzenia funkcji dotyczą rzęsek ruchowych typu „9+2”.

Częstość występowania pierwotnej dyskinezy rzęsek oceniana jest na od 1:20 000 do 1:16 000 żywych urodzeń. Inne źródło wskazuje na jeszcze szerszy zakres częstości występowania: 1:4 000-1:40 000. Zgodnie z przeprowadzonym w Europie wielośrodkiem badaniem wielkości populacji chorych na PCD poniżej 20 r.ż., wykazano, iż populacja ta liczy 1 009 chorych (dane z 26 państw UE). Największy odsetek chorych przypadających na 1 milion dzieci w wieku 5-14 lat, zaobserwowano na Cyprze (111/ 1 mln), Szwajcarii (47/1 mln) oraz Danii (46/1 mln).

Zgodnie z danymi przedstawionymi w nadesłanym stanowisku Eksperta praktyki klinicznej *częstość występowania zespołu pierwotnej dyskinezy rzęsek ocenia się na 1:15 000 do 1:20 000 urodzeń, zatem każdego roku można spodziewać się około 20-25 nowych rozpoznań*. Ponadto największa grupa chorych z PCD jest zarejestrowana w Oddziale Terenowym Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Rabce-Zdroju i liczy obecnie 226 chorych za okres ostatnich 20 lat. Wskazał on również, iż odsetek chorych na PCD przewlekłe zakaźnych *P. aeruginosa* (co jest wskazaniem do stosowania kolistyny u pacjentów z PCD) wynosi ok. 5% *wszystkich chorych z PCD*. Natomiast zgodnie z danymi Instytutu Pulmozyme jest stosowane u ok. 20% chorych z PCD (dzieci).

PCD prowadzi do nawracających zapaleń zatok, uszu oraz płuc, a także w późniejszym okresie do rozwoju rozstrzeni oskrzeli (występują one u 29% chorych z PCD, zaś u mężczyzn mają związek z niepłodnością).

Z uwagi na brak podwójnie zaślepionych badań RCT, leczenie pierwotnej dyskinezy rzęsek opiera się na doświadczeniu lekarzy bądź protokołach leczenia mukowiscydozy. Metody leczenia są uzależniane od miejsca manifestacji choroby. W odniesieniu do dolnych dróg oddechowych zaleca się następujące postępowanie: retencja wydzieliny jest leczona za pomocą technik oczyszczających drogi oddechowe oraz wspierana przez regularne ćwiczenia. Stosuje się m.in.: różnorodne techniki fizjoterapii (drenaż posturalny, czy autogeniczny), urządzenia mechaniczne wspomagające przy wdechu oraz wdechu i wydechu, antybiotykoterapię (jeżeli potwierdzono zakażenie bakteryjne), obowiązkowa rutynowa opieka (obejmująca: szczepienia przeciwko grypie, unikanie palenia tytoniu i zanieczyszczenia środowiska), wziewne kortykosteroidy oraz leki rozszerzające oskrzela są tylko przepisywane w przypadkach, gdy dziecko jest również chore na astmę. W pojedynczych przypadkach stosuje się również leki przeciwzapalne i mukolityczne.

## Oceniana technologia medyczna

- Colistin TZF (colistinum) – antybiotyk polimiksynowy, wykazujący działanie bakteriobójcze (mechanizm działania jak kationowy detergent). Do zwykle wrażliwych gatunków bakterii należą: *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *E. coli*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*. W ocenianym wskazaniu kolistyna jest stosowana w inhalacji.
- Pulmozyme (dornasum alfa) – lek mukolityczny (rekombinowana ludzka dezoksyrybonukleaza), która hydrolizuje DNA zawarte w plwocinie i znacznie zmniejsza jej lepkość (mechanizm wykazany *in vitro* w mukowistydozie).

## Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z otrzymaną opinią Konsultanta Krajowego:

- Pulmozyme (dornasum alfa) – nie istnieje technologia alternatywna dla jego zastosowania w leczeniu pierwotnej dyskinezy rzęsek;
- Colistin TZF (colistinum) – alternatywą dla wziewnego przyjmowania kolistyny jest stosowanie tobramycyny w inhalacji (Tobi, Bramitob), jednakże jest to technologia „zdecydowanie kosztowniejsza niż stosowanie kolistyny (3 500 vs 1 750 zł)”.

## Wyniki analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego w bazach MEDLINE, Embase, The Cochrane Library i CRD wyszukiwania opracowań wtórnych oraz badań randomizowanych (lub innych opracowań w przypadku braku poprzednich), do opracowania ostatecznie włączono:

- 2 publikacje przedstawiające opisy łącznie 3 przypadków dla zastosowania leku Pulmozyme w leczeniu PCD (*El-Abiad 2007* i *Berge 1999*);
- 1 badanie, które porównuje zapisy konsensusu ERS z 2009 r. (opisane w *rozdz. 4.1.* niniejszego raportu) z aktualną praktyką postępowania w Europie (*Strippoli 2012*);
- 6 opracowań opisowych, poświęconych charakterystyce PCD, jej przyczyną oraz metodą leczenia (*Werner 2015, Lucas 2012, Bush 2012, Smytch 2010, Amirav 2009, Barbato 2009*).

W trakcie tworzenia strategii wyszukiwania nie zastosowano żadnych dodatkowych ograniczeń dotyczących daty, typu i języka publikowanych opracowań. Tak zaprojektowana strategia charakteryzowała się wysoką czułością. Dodatkowo z powodu niewielkiej ilości odnalezionych materiałów, do etapu przeglądu abstraktów włączono wszystkie publikacje dotyczące PCD zamieszczone w bazie danych The Cochrane Library.

W wyniku wykonanego przez analityków AOTMiT wyszukiwania nie odnaleziono żadnych opracowań wtórnych, ani randomizowanych badań klinicznych odnoszących się do PCD. Odnaleziono jedynie 2 publikacji przedstawiające opisy przypadków. Nie zidentyfikowano natomiast żadnych doniesień naukowych (w tym opisów przypadków) odnoszących się do zastosowania kolistyny w terapii PCD.

### Pulmozyme (dornaza alfa)

3 odnalezione opisy przypadków (przedstawione w publikacjach: *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 przewlekłe (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 Pulmozyme w leczeniu PCD.

### **Analiza bezpieczeństwa Colistin TZF (colistinum)**

Do działań niepożądanych związanych ze stosowaniem przedmiotowego leku należy zaliczyć: parestezje w obrębie twarzy, zawroty głowy, zaburzenia mowy, zaburzenia widzenia, stan splątania, psychozy; bezdech; alergiczne wysypki skórne; zaburzenia czynności nerek; podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, gorączka. Ponadto przy podaniu kolistyny w postaci inhalacji może wystąpić skurcz oskrzeli, ból w gardle lub jamie ustnej, spowodowany nadwrażliwością lub zakażeniem drożdżakami *Candida albicans* oraz wysypki skórne spowodowane nadwrażliwością.

### **Analiza bezpieczeństwa Pulmozyme (dornasum alfa)**

Wśród działań niepożądanych wymienionych w ChPL Pulmozyme znalazły się: zapalenia spojówek; dysfonia, duszność, zapalenie gardła, zapalenie krtani, zapalenie błony śluzowej nosa (wszystkie pochodzenia nieinfekcyjnego); pogorszenie wyników testów oceniających czynność płuc; niestrawność; wysypka, pokrzywka; ból w klatce piersiowej (pochodzenia opłucnowego, pochodzenia niesercowego) i gorączka. Ponadto podkreślono, iż w początkowym okresie stosowania Pulmozyme może dojść do pogorszenia się czynności płuc oraz zwiększenia ilości plwociny.

### **Rekomendacje kliniczne**

Na potrzeby identyfikacji rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego w analizowanym wskazaniu wykonano wyszukiwanie obejmujące następujące bazy informacji medycznej: National Guideline Clearinghouse, Guidelines International Network, TRIP Database oraz przeszukano zasoby internetowe za pomocą wyszukiwarki google.com.

W wyniku powyższego odnaleziono 1 wytyczne postępowania klinicznego, opracowane przez The European Respiratory Society (ERS) w 2009 r. Dokument ten zawiera konsensus dotyczący diagnozy i leczenia pierwotnej dyskinezy rzęsek u dzieci. Wytyczne te podkreślają, iż z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych na populacji chorych na PCD, wszystkie rekomendacje są oparte na dowodach o bardzo niskiej wiarygodności, bądź są ekstrapolowane z wytycznych dotyczących leczenia mukowiscydozy (jednakże przy uwzględnieniu faktu, iż skuteczność stosowanych leków może być różna w tych dwóch jednostkach chorobowych). Wskazują one, iż większość lekarzy w przypadku stwierdzenia zakażenia *P. aeruginosa* zastosuje schemat antybiotykoterapii analogiczny do tego stosowanego u chorych na mukowiscydozę – wziewna kolistyna w skojarzeniu z doustną cyprofloksacyną, zaś dornaza alfa jest zalecana do stosowania u wybranych pacjentów z PCD, gdyż u niektórych z nich przy jej stosowaniu następuje poprawę funkcji płuc przy jej zastosowaniu.

## **7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich**

Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc wskazał, iż jego zdaniem zasadnym jest dalsze finansowanie ze środków publicznych zarówno Pulmozyme (dornasum alfa) jak i Colistin TZF (colistinum). Wskazał on, iż technologie te można ocenić jako technologie ratujące życie i prowadzące do poprawy stanu zdrowia. Ich stosowanie zapobiega przedwczesnemu zgonowi. W swojej opinii podkreślił również, iż ze względu na rzadkość występowania zespołu PCD, bardzo trudno jest przeprowadzić badania kliniczne w tej jednostce chorobowej. W związku z powyższym stosowanie leków: Pulmozyme i Colistin w przedmiotowym wskazaniu jest oparte na pozytywnych efektach tych leków u chorych na mukowiscydozę. Ponadto zaznaczył, iż dla Pulmozyme nie istnieje technologia alternatywna, natomiast terapią alternatywną dla kolistyny jest wziewna terapia tobramycyną. Ekspert podkreślił tu jednak, iż w przypadku braku refundacji kolistyny jej stosowanie przez pacjentów przy pełnej odpłatności jest mało prawdopodobne (ze względu na jej koszt), zaś alternatywne leczenie tobramycyną jest nieprawdopodobne (ze względu na wyraźnie wyższy koszt względem kolistyny).



## 8. Załączniki

### 8.1. Strategia wyszukiwania publikacji

MEDLINE (data ostatniego przeszukiwania: 8.05.2015)

	Searches	Results
#26	Search (((("dornase alfa" [Supplementary Concept]) OR (((("dornase alfa[Title/Abstract]) OR dornase alpha[Title/Abstract]) OR recombinant human DNase[Title/Abstract]) OR rhDNase[Title/Abstract]) OR Pulmozyme[Title/Abstract]))) AND (((("Kartagener Syndrome"[Mesh]) OR ((Syndrom*[Title/Abstract]) AND Kartagener*[Title/Abstract])) OR ((Ciliary Dyskinesia[Title/Abstract]) AND Primary[Title/Abstract])) OR (((Kartagener Triad[Title/Abstract]) OR Siewert Syndrome[Title/Abstract]) OR Polynesian Bronchiectases[Title/Abstract]) OR Polynesian Bronchiectasis[Title/Abstract])) OR (((("Ciliary Motility Disorders"[Mesh]) OR Ciliary Motility Disorder[Title/Abstract]) OR ((Disorder*[Title/Abstract]) AND Ciliary Motility[Title/Abstract])) OR ((Immotile Cilia[Title/Abstract]) AND Syndrome*[Title/Abstract])) OR ((Ciliary[Title/Abstract]) AND Dyskinesia*[Title/Abstract]))	<u>8</u>
#25	Search ("dornase alfa" [Supplementary Concept]) OR (((("dornase alfa[Title/Abstract]) OR dornase alpha[Title/Abstract]) OR recombinant human DNase[Title/Abstract]) OR rhDNase[Title/Abstract]) OR Pulmozyme[Title/Abstract]	<u>410</u>
#24	Search (((("dornase alfa[Title/Abstract]) OR dornase alpha[Title/Abstract]) OR recombinant human DNase[Title/Abstract]) OR rhDNase[Title/Abstract]) OR Pulmozyme[Title/Abstract]	<u>408</u>
#23	Search "dornase alfa" [Supplementary Concept]	<u>23</u>
#22	Search (((("Colistin"[Mesh]) OR (((("Colistin[Title/Abstract]) OR Colisticin[Title/Abstract]) OR Polymyxin E[Title/Abstract]) OR Colimycin[Title/Abstract]) OR Coly-Mycin[Title/Abstract]) OR Totazina[Title/Abstract])) AND (((("Kartagener Syndrome"[Mesh]) OR ((Syndrom*[Title/Abstract]) AND Kartagener*[Title/Abstract])) OR ((Ciliary Dyskinesia[Title/Abstract]) AND Primary[Title/Abstract])) OR (((Kartagener Triad[Title/Abstract]) OR Siewert Syndrome[Title/Abstract]) OR Polynesian Bronchiectases[Title/Abstract]) OR Polynesian Bronchiectasis[Title/Abstract])) OR (((("Ciliary Motility Disorders"[Mesh]) OR Ciliary Motility Disorder[Title/Abstract]) OR ((Disorder*[Title/Abstract]) AND Ciliary Motility[Title/Abstract])) OR ((Immotile Cilia[Title/Abstract]) AND Syndrome*[Title/Abstract])) OR ((Ciliary[Title/Abstract]) AND Dyskinesia*[Title/Abstract]))	<u>0</u>
#20	Search ("Colistin"[Mesh]) OR (((("Colistin[Title/Abstract]) OR Colisticin[Title/Abstract]) OR Polymyxin E[Title/Abstract]) OR Colimycin[Title/Abstract]) OR Coly-Mycin[Title/Abstract]) OR Totazina[Title/Abstract]	<u>4190</u>
#19	Search (((("Colistin[Title/Abstract]) OR Colisticin[Title/Abstract]) OR Polymyxin E[Title/Abstract]) OR Colimycin[Title/Abstract]) OR Coly-Mycin[Title/Abstract]) OR Totazina[Title/Abstract]	<u>3236</u>
#18	Search "Colistin"[Mesh]	<u>2409</u>
#15	Search (((("Kartagener Syndrome"[Mesh]) OR ((Syndrom*[Title/Abstract]) AND Kartagener*[Title/Abstract])) OR ((Ciliary Dyskinesia[Title/Abstract]) AND Primary[Title/Abstract])) OR (((Kartagener Triad[Title/Abstract]) OR Siewert Syndrome[Title/Abstract]) OR Polynesian Bronchiectases[Title/Abstract]) OR Polynesian Bronchiectasis[Title/Abstract])) OR (((("Ciliary Motility Disorders"[Mesh]) OR Ciliary Motility Disorder[Title/Abstract]) OR ((Disorder*[Title/Abstract]) AND Ciliary Motility[Title/Abstract])) OR ((Immotile Cilia[Title/Abstract]) AND Syndrome*[Title/Abstract])) OR ((Ciliary[Title/Abstract]) AND Dyskinesia*[Title/Abstract]))	<u>2322</u>
#14	Search (((("Kartagener Syndrome"[Mesh]) OR ((Syndrom*[Title/Abstract]) AND Kartagener*[Title/Abstract])) OR ((Ciliary Dyskinesia[Title/Abstract]) AND Primary[Title/Abstract])) OR (((Kartagener Triad[Title/Abstract]) OR Siewert Syndrome[Title/Abstract]) OR Polynesian Bronchiectases[Title/Abstract]) OR Polynesian Bronchiectasis[Title/Abstract])	<u>1665</u>
#13	Search (((Kartagener Triad[Title/Abstract]) OR Siewert Syndrome[Title/Abstract]) OR Polynesian Bronchiectases[Title/Abstract]) OR Polynesian Bronchiectasis[Title/Abstract]	<u>26</u>
#12	Search (Ciliary Dyskinesia[Title/Abstract]) AND Primary[Title/Abstract]	<u>845</u>
#11	Search (Syndrom*[Title/Abstract]) AND Kartagener*[Title/Abstract]	<u>711</u>
#10	Search "Kartagener Syndrome"[Mesh]	<u>1097</u>
#8	Search (((("Ciliary Motility Disorders"[Mesh]) OR Ciliary Motility Disorder[Title/Abstract]) OR ((Disorder*[Title/Abstract]) AND Ciliary Motility[Title/Abstract])) OR ((Immotile Cilia[Title/Abstract]) AND Syndrome*[Title/Abstract])) OR ((Ciliary[Title/Abstract]) AND Dyskinesia*[Title/Abstract])	<u>2255</u>
#7	Search (Ciliary[Title/Abstract]) AND Dyskinesia*[Title/Abstract]	<u>964</u>
#6	Search (Immotile Cilia[Title/Abstract]) AND Syndrome*[Title/Abstract]	<u>274</u>
#5	Search (Disorder*[Title/Abstract]) AND Ciliary Motility[Title/Abstract]	<u>24</u>
#4	Search Ciliary Motility Disorder[Title/Abstract]	<u>2</u>
#3	Search "Ciliary Motility Disorders"[Mesh]	<u>1868</u>

### EMBASE (data ostatniego przeszukiwania: 08.05.2015)

	Searches	Results
1	exp ciliary dyskinesia/	1484
2	ciliary immotility.ti,ab,kw.	13
3	ciliary dyskinesia.ti,ab,kw.	1233
4	ciliostasis.ti,ab,kw.	61
5	congenital ciliary immotility.ti,ab,kw.	0
6	dyskinesia,ciliary.ti,ab,kw.	1
7	immobile cilia syndrome.ti,ab,kw.	3
8	immotile cilia syndrome.ti,ab,kw.	170
9	primary ciliary dyskinesia.ti,ab,kw.	1135
10	exp Kartagener syndrome/	673
11	Kartagener syndrome.ti,ab,kw.	233
12	zivert syndrome.ti,ab,kw.	0
13	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	2245
14	exp colistin/	7559
15	colistin.ti,ab,kw.	3274
16	belcomycin.ti,ab,kw.	0
17	colicort.ti,ab,kw.	0
18	colimycine.ti,ab,kw.	18
19	colisitit.ti,ab,kw.	12
20	colistin.ti,ab,kw.	3274
21	colistine.ti,ab,kw.	49
22	colomycin.ti,ab,kw.	39
23	coly mycin.ti,ab,kw.	5
24	colymicin.ti,ab,kw.	3
25	colymycin.ti,ab,kw.	2
26	multimycin.ti,ab,kw.	0
27	polymyxin e.ti,ab,kw.	217
28	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27	8055
<b>29</b>	<b>13 and 28</b>	<b>15</b>
30	exp dornase alfa/	1268
31	dornase alfa.ti,ab,kw.	283
32	domase alfa.ti,ab,kw.	2
33	dornase alpha.ti,ab,kw.	89
34	pulmozyme.ti,ab,kw.	115
35	recombinant deoxyr bonuclease.ti,ab,kw.	15
36	30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35	1326
<b>37</b>	<b>13 and 36</b>	<b>18</b>

### The Cochrane Library (data wyszukiwania: 08.05.2015)

ID	Search	Results
<a href="#">#1</a>	MeSH descriptor: [Ciliary Motility Disorders] explode all trees	12
<a href="#">#2</a>	ciliary dyskinesia:ti,ab,kw or ciliostasis:ti,ab,kw or immotile cilia syndrome:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	19
<a href="#">#3</a>	<b>#1 or #2</b>	<b>22</b>

## 9. Piśmiennictwo

<i>Problem zdrowotny, opis ocenianej technologii i technologii alternatywnych</i>	
<b>Antczak 2010</b>	pod red Antczak A: Wielka interna. Pulmonologia, cz. I i cz. II, Medical Tribune Polska, 2010
<b>Bestcilia</b>	Witt M, Ziętkiewicz E., Mazurek H, Pogorzelski A. CZYM JEST PCD? Broszura informacyjna dla pacjentów. Program Bestcilia. <a href="http://www.bestcilia.eu/what-is-pcd/PCD-Brochure_Poland.pdf">http://www.bestcilia.eu/what-is-pcd/PCD-Brochure_Poland.pdf</a> (data dostępu: 11.05.2015 r.)
<b>Bush 2012</b>	Bush A., Hogg C.: Primary ciliary dyskinesia: recent advances in epidemiology, diagnosis, management and relationship with the expanding spectrum of ciliopathy; Expert Rev. Respir. Med. 6(6), 663–682 (2012)
<b>ChPL Bramitob</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Bramitob
<b>ChPL Colistin</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Colistin TZF
<b>ChPL Pulmozyme</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Pulmozyme
<b>ChPL Tobi</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Tobi
<b>ChPL Tobi Podhaler</b>	Charakterystyka produktu leczniczego TOBI Podhaler (data ostatniej aktualizacji: 23.01.2015 r.)
<b>ChPL Vantobra</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Vantobra data ostatniej aktualizacji: 19.03.2015 r.)
<b>Cichocka-Jarosz 2012</b>	Cichocka-Jarosz E. Pierwotna dyskineza rzęsek. Klinika Pediatria. Choroby Małych Dzieci, 2012 Vol.20 No 2.
<b>Kuehni 2010</b>	Kuehni CE et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. Eur Respir J 2010; 36: 1248–1258
<b>Obwieszczenie MZ z dnia 23 kwietnia 2015 r.</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.23)
<b>Raczkowska-Łabuda 2014</b>	Raczkowska-Łabuda K, Niemczyk E, Zawadzka-Głós L. Pierwotna dyskineza rzęsek z perspektywy otolaryngologa dziecięcego. Nowa Pediatria 3/2014
<b>Zawadzka-Krajewska 2011</b>	Zawadzka-Krajewska A.: Pierwotna dyskineza rzęsek czy astma?, Alergia, 2011, 1: 38-39
<i>Rekomendacje kliniczne</i>	
<b>ERS 2009</b>	Barbato, A. et al: Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children; Eur Respir J 2009; 34: 1264–1276
<i>Analiza kliniczna</i>	
<b>Amirav 2009</b>	Amirav I., Cohen-Cymberek m., Shoseyov D., Kerem E., Mini-Symposium: Primary Ciliary Dyskinesia: Primary ciliary dyskinesia: prospects for new therapies, building on the experience in cystic fibrosis., Paediatric Respiratory Reviews 10 (2009) 58–62
<b>Barbato 2009</b>	Barbato A., Frischer T., Kuehni C.E., et al., Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. Eur Respir J 2009; 34: 1264–1276
<b>Berge 1999</b>	Berge M, Brinkhorst G, Kroon AA, De Jongste JC. DNase Treatment in Primary Ciliary Dyskinesia—Assessment by Nocturnal Pulse Oximetry. Pediatric Pulmonology 27:59–61 (1999)
<b>Bush 2012</b>	Andrew Bush, Claire Hogg: Primary ciliary dyskinesia: recent advances in epidemiology, diagnosis, management and relationship with the expanding spectrum of ciliopathy, Expert Rev. Respir. Med. 6(6), 663–682 (2012)
<b>El-Abiad 2007</b>	El-Abiada N, Clifton S, Nasr SZ. Long-term use of nebulized human recombinant DNase1 in two siblings with primary ciliary dyskinesia. Respiratory Medicine (2007) 101, 2224–2226
<b>Højby 2005</b>	Højby N, Frederksen B, Pressler T. Eradication of early Pseudomonas aeruginosa infection. Journal of Cystic Fibrosis 4 (2005) 49 – 54
<b>Lucas 2012</b>	Lucas JS, Burgess A, Mitchison HM, et al., Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia, Arch Dis Child, Published Online First: doi:10.1136/archdischild-2013-304831
<b>Smyth 2010</b>	Smyth A.R, Barbato A., Beydon N., et al., Respiratory medicines for children: current evidence, unlicensed use and research priorities, Eur Respir J 2010; 35: 247–265
<b>Strippoli 2012</b>	Strippoli MRF et al. Management of primary ciliary dyskinesia in European children: recommendations and clinical practice. Eur Respir J 2012; 39: 1482–1491
<b>Taccetti 2005</b>	Taccetti G, Campana S, Festini F, Mascherini M, Doring G. Early eradication therapy against Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis patients. Eur Respir J 2005; 26: 458–461
<b>Werner 2015</b>	Werner C, J.G Onnebrink J.G., Omran H, Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia, Cilia (2015) 4:2 DOI 10.1186/s13630-014-0011-8