



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Colistin TZF (colistinum)
we wskazaniach innych niż wymienione
w Charakterystyce Produktu Leczniczego: 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**

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

Raport nr: OT.434.22.2016

Data ukończenia: 29.04.2016 r.

Wykaz skrótów

Agencja, AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CTC – (ang. *Common Terminology Criteria*) kryteria terminologii zdarzeń niepożądanych

EMA – (ang. *European Medicines Agency*) Europejska Agencja Leków

ESMO – (ang. *European Society for Medical Oncology*) Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej

FDA – (ang. *Food and Drug Administration*) Agencja ds. Żywności i Leków w USA

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

MedDRA – (ang. *medical dictionary for regulatory activities*) słownik terminologii medycznej

mg - miligramy

MZ – Ministerstwo Zdrowia

N – liczba pacjentów w grupie/badaniu

n – liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy/wystąpiło zdarzenie niepożądane

NCCN – (ang. *National Comprehensive Cancer Network*) Narodowy Program Zwalczenia Chorób Nowotworowych

NCI – (ang. *National Cancer Institute*) Narodowy Instytut ds. Raka

nd – nie dotyczy

PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

PUO – Polska Unia Onkologii

RK – Rada Konsultacyjna

RP – Rada Przejrzystości

Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

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

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

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	4
2. Problem decyzyjny	5
3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	6
3.1. Interwencja oceniana	6
3.2. Wcześniejsze opinie Rady Przejrzystości	7
3.3. Alternatywne technologie medyczne	8
4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	9
5. Wskazanie dowodów naukowych	9
5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna oraz bezpieczeństwo	11
5.2. Bezpieczeństwo stosowania – dodatkowe informacje	11
6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	11
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	11
6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	12
7. Opinie ekspertów klinicznych	14
8. Podsumowanie	15
9. Załączniki	16
9.1. Wcześniejsze opracowania Agencji	16
9.2. Strategie wyszukiwania publikacji	16
9.3. Diagram selekcji badań	17
10. Piśmiennictwo	17

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

2016-04-07
PLA.4600.207.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

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.

Typ zlecenia: art. 31 n ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.)

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:

Colistin TZF, liofilizat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji i inhalacji, 1000000 IU

Kod EAN 5909990366514

Podmiot odpowiedzialny

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" SA
Ul. A. Fleminga 2
03-176 Warszawa

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

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.

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 07.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.213.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych w terminie do 10.05.2016 r., pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leku Colistin TZF (colistinum), we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. „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.” z uwzględnieniem:

- 1) skuteczności klinicznej i praktycznej,
- 2) bezpieczeństwa stosowania,
- 3) relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- 4) wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- 5) istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

3.1. Interwencja oceniana

Tabela 1. Charakterystyka ocenianej technologii zgodnie z ChPL.

Nazwa handlowa, opakowanie, kod EAN	Colistin TZF proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji lub inhalacji 1 mln j.m. 20 fiolel.
Grupa farmakokinetyczna	Leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, polimiksyny
Kod ATC	J01XB0 1
Substancja czynna	colistinum
Wykaz zarejestrowanych wskazań	Ciężkie zakażenia ogólnoustrojowe i układowe wywołane 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.
Dawkowanie	<u>Podanie dożylnie:</u> dorośli o masie ciała większej niż 60 kg: 1–2 mln j.m. 3 razy na dobę (co 8 godzin), maksymalna dawka dobową wynosi 6 mln j.m. Dorośli i dzieci o masie ciała do 60 kg: 50–75 tys. j.m. na kg masy ciała na dobę w 3 dawkach podzielonych (co 8 godzin). Leczenie trwa co najmniej 5 dni. <u>Inhalacje w zakażeniach dolnych dróg oddechowych u chorych na mukowiscydozę:</u> Lekarz indywidualnie dostosuje dawkowanie w zależności od stanu i reakcji chorego na leczenie. Dorośli i dzieci po 2. roku życia: 1–2 mln j.m. 2 razy na dobę. Dzieci do 2. roku życia: 0,5–1 mln j.m. 2 razy na dobę. Leczenie powinno być kontynuowane przez 12 dni.
Droga podania	Dożylnie, domięśniowo lub w postaci inhalacji
Mechanizm działania na podstawie	Kolistymetat sodowy (kolistyna) należy do grupy antybiotyków polimiksynowych. Cząsteczka polimiksyn zbudowana jest z peptydów otrzymanych z hodowli szczepu <i>Bacillus polymyxa</i> var. <i>colistinus</i> . Antybiotyki te różnią się od innych antybiotyków polipeptydowych obecnością łańcucha kwasu tłuszczowego w cząsteczce. Kolistymetat sodowy działa na fosfolipidy i lipopolisacharydy błony komórkowej uszkodzając błonę cytoplazmatyczną komórki bakteryjnej, co prowadzi do zmiany integralności osmotycznej błony cytoplazmatycznej. Następuje wyciek składników z wnętrza komórki, a następnie jej śmierć. Bakterie odporne na kolistymetat sodowy mają zmodyfikowane grupy fosforanowe w lipopolisacharydach błony komórkowej, które są zastępowane etanoloaminą lub aminoarabinozą. W naturalnie opornych bakteriach Gram-ujemnych, takich jak <i>Proteus mirabilis</i> i <i>Burkholderia cepacia</i> , wszystkie lipidy fosforanowe są zastąpione etanoloaminą lub aminoarabinozą. Zwykle wrażliwe gatunki bakterii: <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Citrobacter</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Gatunki bakterii, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej: <i>Enterobacter</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp. Bakterie naturalnie odporne: <i>Brucella</i> spp., <i>Burkholderia cepacia</i> oraz pokrewne szczepy, <i>Neisseria</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>Providencia</i> spp., <i>Serratia</i> spp., Bakterie beztlenowe, Wszystkie bakterie Gram-dodatnie

Źródło: ChPL Colistin TZF

3.2. Wcześniejsze opinie Rady Przejrzystości

Produkt leczniczy Colistin TZF (colistinum) był już przedmiotem oceny AOTMiT, ale we wskazaniach innych niż oceniane. W ocenianym zagadnieniu została wydana jedynie Opinia Rady Przejrzystości z dnia 2 czerwca 2014 r.

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące ocenianego produktu leczniczego Colistin TZF we wnioskowanym wskazaniu.

Dokumenty Nr i data wydania	Opinia
Opinia Rady Przejrzystości nr 144/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Colistin TZF, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, infuzji lub inhalacji; 1 000 000 U; 20 fioł. s. subs., kod EAN 5909990366514 we wskazaniach odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: 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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Narastanie liczby zakażeń wieloopornymi szczepami Gram(-) pałeczek oraz brak nowych antybiotyków/chemioterapeutyków do zwalczania tych zakażeń doprowadziły do powrotu kolistyny do lecznictwa. Należy ona do polimyksyn, które są aktywne wobec ważnych patogenów szpitalnych z grupy pałeczek niefermentujących (<i>Acinetobacter</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp.) i z grupy pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae (np. rodzajów <i>Klebsiella</i> i <i>Enterobacter</i>).</p> <p>W światowym piśmiennictwie dostępne są prace opisujące skuteczność leczenia kolistyną zakażeń o ciężkim przebiegu u pacjentów z oddziałów intensywnej terapii. Z powodzeniem stosowano terapię kolistyną u chorych z zapaleniem płuc, posocznicą, 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.</p> <p>Należy podkreślić, że dane dotyczące wysokiej nefrotoksyczności polimyksyn nie zostały potwierdzone badaniami współczesnymi.</p>

Źródło: www.aotm.gov.pl

3.3. Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione publikacje nie wskazują alternatywnych technologii medycznych, które można zastosować we wnioskowanych wskazaniach.

W tej sytuacji, w celu określenia alternatywnych technologii medycznych niezbędne są opinie ekspertów klinicznych. Do dnia 29.04.2016 r. nie otrzymano opinii ekspertów umożliwiających określenie tych technologii.

4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W ramach niniejszego Raportu przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych klinicznych na stronach internetowych następujących instytucji i towarzystw:

- Guidelines International Network,
- National Heart Lung and Blood Institute
- National Institute for Health and Care Excellence,
- British Thoracic Society
- The International Society for Heart and Lung Transplantation
- Guidelines for Respiratory Medicine
- American Society of Clinical Oncology
- Polskie Towarzystwo Transplantacyjne

Ponadto przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie zaleceń przy pomocy wyszukiwarki Google.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 25 kwietnia 2016 roku. Nie odnaleziono typowych zaleceń klinicznych, stąd do opracowania włączono 2 dokumenty, gdzie mowa jest o zastosowaniu kolistyny.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja rok	Przedmiot zaleceń	Treść zalecenia
Fundacja Śląskiego Centrum Chorób Serca (2013) [FSCChS 2013]	Poradnik informacyjno-edukacyjny dla Pacjentów po przeszczepie płuc oraz Ich Bliskich	Codzienne wykonywanie inhalacji z kolistyny zapobiega infekcjom bakteryjnym, a z amfoterycyny chroni przed zakażeniami grzybiczymi - co jest niezwykle istotne w tej grupie pacjentów.
Klinika Medycyny Transplantacyjnej WUM (brak roku) [Durlak]	Zakażenia u chorych po przeszczepieniu narządu	Narastającym problemem w transplantologii są wielolekooporne szczepy bakterii gram ujemnych (MDR-miltidrug resistant) takie jak <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> czy <i>Acinetobacter</i> . W tego typu zakażeniach (zwłaszcza opornych na karbapenemy) próbuje się stosować leczenie skojarzone kilkoma antybiotykami w dużych dawkach i przedłużonych wlewach (kolistyna , tigeicyklina)

W poradniku wydanym przez Fundację Śląskiego Centrum Chorób Serca zalecane są codzienne inhalacje z kolistyny zapobiegające infekcjom bakteryjnym. Natomiast materiały dydaktyczne Kliniki Medycyny Transplantacyjnej WUM zawierają informacje o stosowaniu leczenia skojarzonego kilkoma antybiotykami w dużych dawkach i przedłużonych wlewach (kolistyna, tigeicyklina) infekcji wielolekoopornymi szczepami bakterii gram ujemnych.

5. Wskazanie dowodów naukowych

Na potrzeby identyfikacji badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania substancji czynnej colistinum we wnioskowanych wskazaniach przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych Pubmed oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 25 kwietnia 2016 roku. Strategie wyszukiwania dla baz zostały przedstawione w rozdziale 9.2. niniejszego opracowania.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do raportu.

Populacja:

- osoby z zakażeniami dolnych dróg oddechowych - profilaktyka u osób po przeszczepie płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza;
- osoby z zakażeniami dolnych dróg oddechowych - leczenie wspomagające w skojarzeniu z antybiotykoterapią dożylną u osób po przeszczepie płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza.

Interwencja: colistinum.

Komparator: nie ograniczono.

Punkty końcowe: nie ograniczono – wszystkie punkty końcowe związane ze skutecznością i bezpieczeństwem.

Typ badań: badania z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności; wyłączano doniesienia konferencyjne oraz badania opublikowane jedynie w formie abstraktu.

Inne: publikacje w języku: angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim.

Do raportu Agencji włączano publikacje, w których dostępne były wyniki dla osób chorych na wnioskowane wskazania.

5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna oraz bezpieczeństwo

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych publikacji spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu. Stąd jako źródło informacji posłużą zgromadzone wytyczne praktyki klinicznej, opinie ekspertów klinicznych oraz aktualna Charakterystyka Produktu Leczniczego Colistin TZF.

5.2. Bezpieczeństwo stosowania – dodatkowe informacje

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Colistin TZF:

Zaburzenia układu nerwowego

Przemijające zaburzenia czucia (parestezje w obrębie twarzy), zawroty głowy, zaburzenia mowy, zaburzenia widzenia, stan splątania, psychozy mogą pojawić się u pacjentów otrzymujących duże dawki leku, u pacjentów z niewydolnością nerek, którym niewłaściwie zmniejszono dawkę leku oraz u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki typu kurary lub leki o działaniu neurotoksycznym. Zmniejszenie dawki leku łagodzi powyżej opisane zaburzenia.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bezdech.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Alergiczne wysypki skórne. Jeśli pojawi się wysypka, lek należy odstawić.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Zaburzenia czynności nerek – mogą wystąpić zarówno u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, jak i z niewydolnością nerek, otrzymujących większe niż zalecane dawki leku i (lub) przyjmujących jednocześnie inne antybiotyki działające nefrotoksycznie. Zaburzenia te zwykle ustępują po odstawieniu leku.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, gorączka.

Działania niepożądane mogące wystąpić po podaniu w postaci inhalacji

Skurcz oskrzeli, ból w gardle lub jamie ustnej, spowodowany nadwrażliwością lub zakażeniem drożdżakami *Candida albicans*, wysypki skórne spowodowane nadwrażliwością.

Źródło: ChPL Colistin TZF

Dane o bezpieczeństwie na podstawie stron URPL, EMA i FDA.

W dniu 28.04.2016 r. przeprowadzono wyszukiwanie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ostrzeżeń / komunikatów bezpieczeństwa pochodzących ze strony URPL, EMA i FDA innych niż zamieszczonych w ChPL a dotyczących produktów leczniczych zawierających colistinum. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych informacji.

6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Colistin TZF jest obecnie refundowany jako lek dostępny w aptece na receptę, z poziomem odpłatności dla pacjenta – ryczałt, we wskazaniu rejestracyjnym: mukowiscydoza oraz we wskazaniach pozarejestracyjnych: pierwotna dyskineza rzęsek; 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.

Tabela 4. Dane z Obwieszczenia MZ z dn. 25 kwietnia 2016 r. dotyczące leku Colistin TZF (colistinum).

Substancja czynna	Nazwa	Zawart ość opak.	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
-------------------	-------	------------------	---------	-----	-----	----	-----	----	-----

Substancja czynna	Nazwa	Zawartość opak.	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
Colistinum	Colistin TZF, liofilizat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji i inhalacji, 1000000 IU	20 fioł.	5909990366514	280,8	294,84	314,71	314,71	ryczałt	3,2

Objaśnienia skrótów:; CHB- cena hurtowa brutto; WLF- wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z informacjami opublikowanymi w Biuletynie Poltransplantu, w 2015 roku przeprowadzono 19 przeszczepów płuc.

Przeprowadzenie oszacowania wydatków uzależnione jest od przekazania przez ekspertów klinicznych danych odnośnie populacji pacjentów i dawkowania. Do dnia 29.04.2016 r. nie przekazano do Agencji opinii zawierających tego typu dane.

W związku z brakiem takich danych, podjęto próbę kalkulacji prognozy wydatków na wnioskowany lek. Opis metodyki znajduje się poniżej.

Opis metody prognozowania wydatków oraz ograniczenia analizy

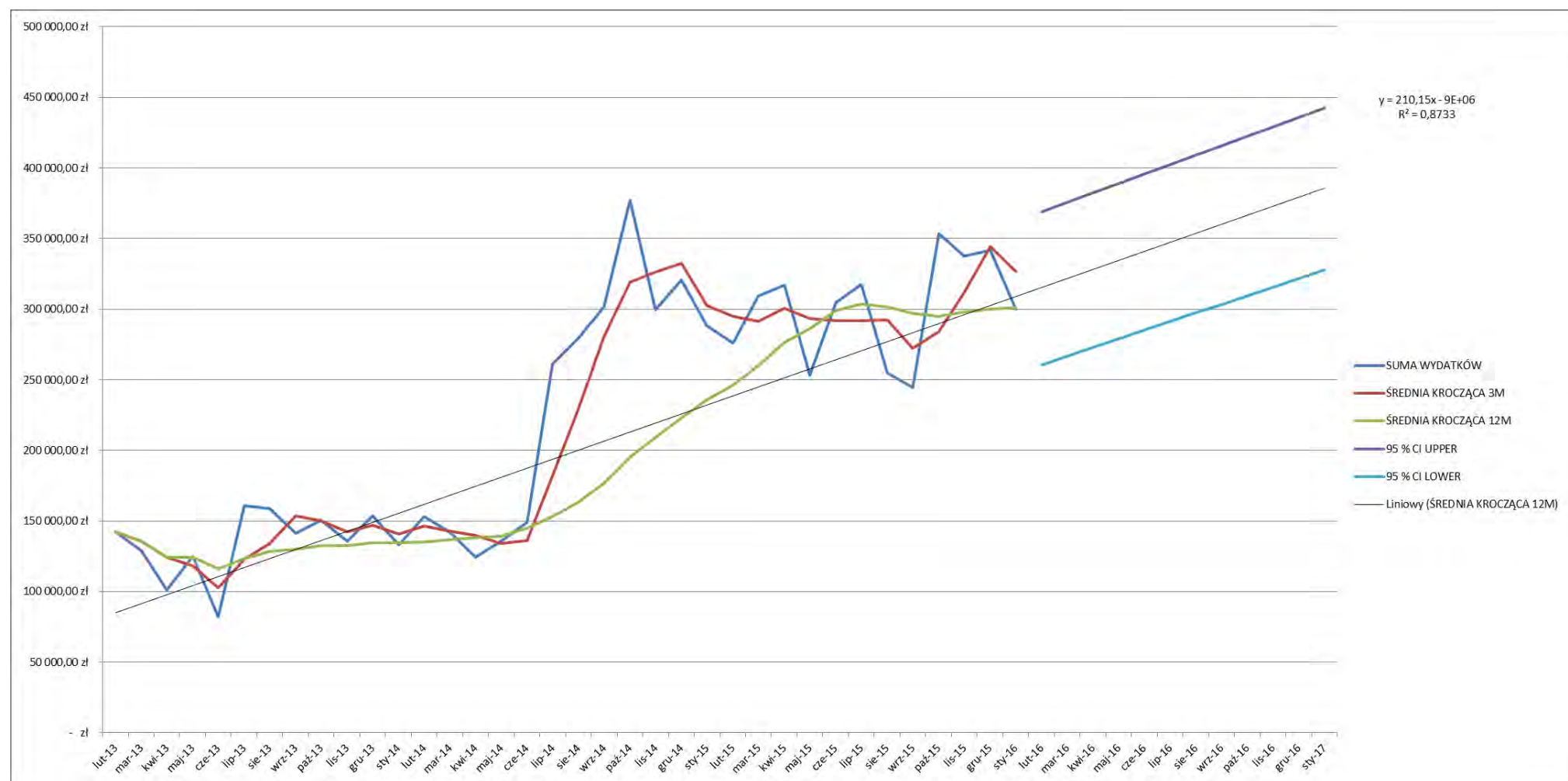
Prognozę wydatków oparto na danych DGL NFZ (za IkarPro.pl) z okresu luty 2013 – styczeń 2016. DGL NFZ sprawozdaje dane wg EAN z podziałem na refundację apteczną i szpitalną, zatem prognoza dotyczy wszystkich refundowanych wskazań aptecznych. Zgodnie z naszą najlepszą wiedzą NFZ nie zbiera danych na temat wskazań w jakim dane opakowanie jest refundowane. Stanowi to niewątpliwie najpoważniejsze ograniczenie analizy, jednak alternatywą byłoby jedynie nieprzedstawienie żadnych oszacowań.

Poziomy wydatków z początku obowiązywania ustawy refundacyjnej mogą charakteryzować się pewnymi specyficznymi zaburzeniami i obniżać dokładność prognozy, dlatego też zdecydowano się wykorzystać dane z ostatnich trzech lat. Przyjęcie trzyletniego okresu obserwacji pozwala, wg powszechnie przyjętej dobrej praktyki, przedstawić prognozę maksymalnie na rok, co wystarcza do wypełnienia celu niniejszego opracowania. Należy jednak zaznaczyć, że dostępna seria danych, nawet jeśli wykorzystać dane od lutego 2013 roku, jest dość krótka – jest to kolejne ograniczenie niniejszej prognozy.

Miesięczne wydatki wyrównano stosując kwartalną i roczną średnią ruchomą, co pozwoliło usunąć wpływ zaburzeń sezonowych. Rozkład wyrównanych sezonowo wydatków NFZ w latach poprzednich może sugerować liniowy charakter zależności. Do danych wyrównanych w schemacie rocznym dopasowano metodą najmniejszych kwadratów linię prostą. Z uwagi na dobre dopasowanie oraz pilny charakter analizy odstąpiono od testowania wpływu bardziej wyrafinowanych metod wyrównania sezonowego. Sprawdzone wpływ pominięcia pierwszych jedenastu obserwacji na prognozę (tj. tych, dla których średnia ruchoma jest liczona na mniej niż 12 obserwacjach pierwotnych).

Najważniejsze wyniki analizy wydatków zaprezentowano poniżej. Wyniki szczegółowe, w tym wydatki miesięczne, znajdują się na dołączonej do raportu płycie CD¹.

¹ Plik AOTMiT_OT_434_22_2016_colistin_TZF.xlsx



Wydatki na refundację apteczną dla leku Colistin TZF, w wszystkich refundowanych wskazaniach aptecznych, wyniosły w okresie luty 2015 – styczeń 2016 3,6 mln zł. Średnie miesięczne wydatki w tym okresie wyniosły ok. 301 tys. zł (95% CI 278-324 tys. zł).

Prognozowane wydatki na refundację apteczną w tej grupie, w okresie luty 2016 – styczeń 2017, wynoszą 4,20 mln zł (95% CI 3,53-4,87 mln zł).

Prognozowany jest zatem wzrost wydatków na refundację apteczną kolistyny rok do roku o 16%. Pominięcie pierwszych 11 obserwacji wyrównanych sezonowo prowadzi do prognozowanego wzrostu wydatków o 30%. Dopasowana prosta pozwoliła wyjaśnić 87% zmienności wydatków wyrównanych sezonowo. Prognoza dotyczy wszystkich refundowanych wskazań aptecznych.

7. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszym opracowaniem wystąpiono z prośbą o opinię do 5 ekspertów klinicznych, przy czym na dzień zakończenia prac (29.04.2016 r.) otrzymano 1 opinię ekspercką.

Pytanie	
Proszę podać kluczowe przyczyny, dla których, we wskazaniu podanym na początku formularza, wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych	Nie mam w tym zakresie wystarczającej wiedzy i doświadczenia, aby odnieść się do tej rekomendacji
Proszę podać kluczowe przyczyny, dla których, we wskazaniu podanym na początku formularza, wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych	Nie mam w tym zakresie wystarczającej wiedzy i doświadczenia, aby odnieść się do tej rekomendacji
Proszę podać własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii we wskazaniu podanym na początku formularza	Nie mam w tym zakresie wystarczającej wiedzy i doświadczenia, aby odnieść się do tej rekomendacji
Proszę określić skuteczność kliniczną i praktyczną ocenianej technologii. Proszę podać źródło lub zaznaczyć, że z braku dostępnych danych podane informacje stanowią opinię własną	Nie mam w tym zakresie wystarczającej wiedzy i doświadczenia, aby odnieść się do tej rekomendacji
Proszę określić bezpieczeństwo stosowania ocenianej technologii. Proszę podać źródło lub zaznaczyć, że z braku dostępnych danych podane informacje stanowią opinię własną	Nie mam w tym zakresie wystarczającej wiedzy i doświadczenia, aby odnieść się do tej rekomendacji
Proszę określić relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii. Proszę podać źródło lub zaznaczyć, że z braku dostępnych danych podane informacje stanowią opinię własną	Nie mam w tym zakresie wystarczającej wiedzy i doświadczenia, aby odnieść się do tej rekomendacji
Proszę określić wpływ finansowania przedmiotowej technologii na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń z e środków publicznych i świadczeniobiorców. Proszę podać źródło lub zaznaczyć, że z braku dostępnych danych podane informacje stanowią opinię własną.	W Polsce populacja chorych leczonych z użyciem jakiegoś typu transplantacji czy z niedoborami odporności stanowi marginalną część pacjentów objętych świadczeniami publicznymi. Oznacza to, że wydatki poniesione na cel będący przedmiotem tej oceny przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń publicznych będą również marginalne. Należy podkreślić, że brak skutecznej terapii we wskazaniach będących przedmiotem oceny skutkuje znaczącym pogorszeniem jakości życia, wzrostem zachorowalności, a nawet śmiertelności i finalnie pociąga znacząco wyższe wydatki ze strony podmiotu finansującego ze środków publicznych na ich opanowanie (powłknię infekcyjne, odrzucanie przeszczepu – kolejne transplantacje, choroba GvHD – długotrwała wielolekowa immunosupresja i jej powikłania, długotrwałe hospitalizacje) niż finansowanie ocenianych leków. Opinię oparto na doświadczeniach własnych i piśmiennictwie (załącznik, pozycje 1-30).
Proszę wskazać alternatywną technologię medyczną oraz jej efektywność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania. Proszę podać źródło lub zaznaczyć, że z braku dostępnych danych podane informacje stanowią opinię własną	Profil wskazań i zakres użycia ocenianych technologii (leków) dotyczy bardzo różnorodnej populacji chorych. Co powoduje, że trudno jednoznacznie wskazać technologię (leki) alternatywną. Większość z ocenianych leków została umieszczona na liście leków pierwszego rzutu lub leków z wyboru do stosowania w różnych fazach procedury przeszczepiania, czy to narządów, czy komórek, a także niedoborów odporności (np. Ciclosporinum, Tacrolimusum, Acidum mycophenolicum, Sulfamethoxazolium + Trimethoprimum), inne muszą zostać zastosowane wobec nieskuteczności lub nietolerancji wymienionych powyżej i innych leków używanych w opiece nad pacjentem poddanym transplantacji lub chorym na niedobór odporności (np. Azathioprinum, Everolimusum, Sirolimusum, Valganciclovirum). Spośród ocenianych technologii (leków) tylko Itraconazolium nie znajduje podstaw do stosowania, a tym samym do jego refundacji, szczególnie gdy są dostępne alternatywne preparaty przeciwgrzybicze, które są bardziej skuteczne i bezpieczniejsze do użycia. Opinia powstała na podstawie doświadczeń własnych i piśmiennictwa (załącznik, pozycje 1-30).
Proszę o wskazanie ewentualnych dodatkowych uwag, które nie zostały ujęte w poprzednich punktach formularza	Nie mam takich uwag
W miarę możliwości proszę podać następujące dane dotyczące stosowania ocenianych technologii: dawkowanie/droga	Nie mam w tym zakresie wystarczającej wiedzy i doświadczenia, aby odnieść się do tej rekomendacji

podania, czas leczenia, schemat terapii, ewentualne inne istotne w Państwa opinii informacje, odnoszące się do stosowania przedmiotowych technologii w przedmiotowych wskazaniach	
Proszę oszacować liczbę osób w Polsce z przedmiotowym wskazaniem (chorobowość), liczbę nowych przypadków danego wskazania w ciągu roku (zapadalność) oraz szacowaną liczbę, ewentualnie odsetek osób, u których stosowane są oceniane technologie. Proszę podać źródło lub zaznaczyć, że z braku dostępnych danych podana wartość jest oszacowaniem własnym	Ocenę szacunkową populacji której dotyczy użycie wskazanych leków przeprowadzono w oparciu o dane opublikowane przez POLTRANSPLANT w Biuletynie Poltransplantu za rok 2015. Wg opublikowanych danych w 2014 roku w Polsce przeprowadzono 1620 transplantacji narządowych i 873 allogeniczne przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Należy założyć systematyczny wzrost liczby wykonywanych procedur przeszczepowych, wynikający ze wzrostu zarówno zachorowalności jak i dostępności procedury leczniczej, chociaż wg danych z biuletynu w latach 2011-2014 odnotowano roczny wzrost na poziomie ki ku do maksymalnie kilkudziesięciu procedur. Dane w kolumnie obok pochodzą z szacowania własnego. Należy szacować, że oceniane leki mogą być stosowane w zakresie od wskazań jednostkowych (0,2%) do u wszystkich chorych (100%). Czas prowadzenia leczenia będzie od kilku miesięcy (przeszczepienia krwiotwórcze), do przez całe życie (przeszczepienia narządowe). Wskazania będą obejmowały standardową procedurę, lub leczenie powikłań. Przebieg powikłań niemożliwy do oszacowania. Opierając szacunek na „szacowaniu szacunku” można domniemywać, że problem refundacji ocenianej technologii(leków), będzie dotyczył kilkudziesięciu, maksymalnie kilkuset chorych w ciągu roku. Liczba/odsetek osób stosujących: zakażenia dolnych dróg oddechowych -profilaktyka u osób po przeszczepieniu płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza - <5% zakażenia dolnych dróg oddechowych - leczenie wspomagające w skojarzeniu z antybiotykoterapią dożylną u osób po przeszczepieniu płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza - <5%

8. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 07.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.213.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych w terminie do 10.05.2016 r., pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leku Colistin TZF (colistinum), we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. „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.” z uwzględnieniem:

- 1) skuteczności klinicznej i praktycznej,
- 2) bezpieczeństwa stosowania,
- 3) relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- 4) wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- 5) istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Alternatywne technologie medyczne

W celu określenia alternatywnych technologii medycznych niezbędne opinie ekspertów klinicznych. Do dnia 29.04.2016 r. nie otrzymano opinii ekspertów umożliwiających określenie tych technologii.

Rekomendacja kliniczne

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji klinicznych towarzystw naukowych, które odnosiłyby się do stosowania colistinum w analizowanych wskazaniach, odnaleziono natomiast 2 dokumenty zawierające informacje na temat stosowania colistinum w analizowanych populacjach. W poradniku wydanym przez Fundację Śląskiego Centrum Chorób Serca zalecane są codzienne inhalacje z kolistyny zapobiegające infekcjom bakteryjnym. Natomiast materiały dydaktyczne Klinika Medycyny Transplantacyjnej WUM zawierają informacje o stosowaniu leczenia skojarzonego kilkoma antybiotykami w dużych dawkach i przedłużonych wlewach (kolistyna, tigecyklina) infekcji wielolekoopornymi szczepami bakterii gram ujemnych.

Analiza kliniczna

Brak danych – nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu.

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

W celu określenia wydatków na finansowanie ocenianej technologii niezbędne są opinie ekspertów klinicznych. Do dnia 29.04.2016 r. nie otrzymano opinii ekspertów umożliwiających oszacowanie takich wydatków.

Wydatki na refundację apteczną dla leku Colistin TZF, we wszystkich refundowanych wskazaniach aptecznych, wyniosły w okresie luty 2015 – styczeń 2016 3,6 mln zł. Średnie miesięczne wydatki w tym okresie wyniosły ok. 301 tys. zł (95% CI 278-324 tys. zł).

Prognozowane wydatki na refundację apteczną dla leku Colistin TZF, w okresie luty 2016 – styczeń 2017, wynoszą 4,20 mln zł (95% CI 3,53-4,87 mln zł).

Prognozowany jest zatem wzrost wydatków na refundację apteczną kolistyny rok do roku o 16%. Pominięcie pierwszych 11 obserwacji wyrównanych sezonowo prowadzi do prognozowanego wzrostu wydatków o 30%. Dopasowana prosta pozwoliła wyjaśnić 87% zmienności wydatków wyrównanych sezonowo. Prognoza dotyczy wszystkich refundowanych wskazań aptecznych.

9. Załączniki

9.1. Wcześniejsze opracowania Agencji

Brak opracowań analitycznych dla poprzednio wydanej Opinii Rady Przejrzystości.

9.2. Strategie wyszukiwania publikacji

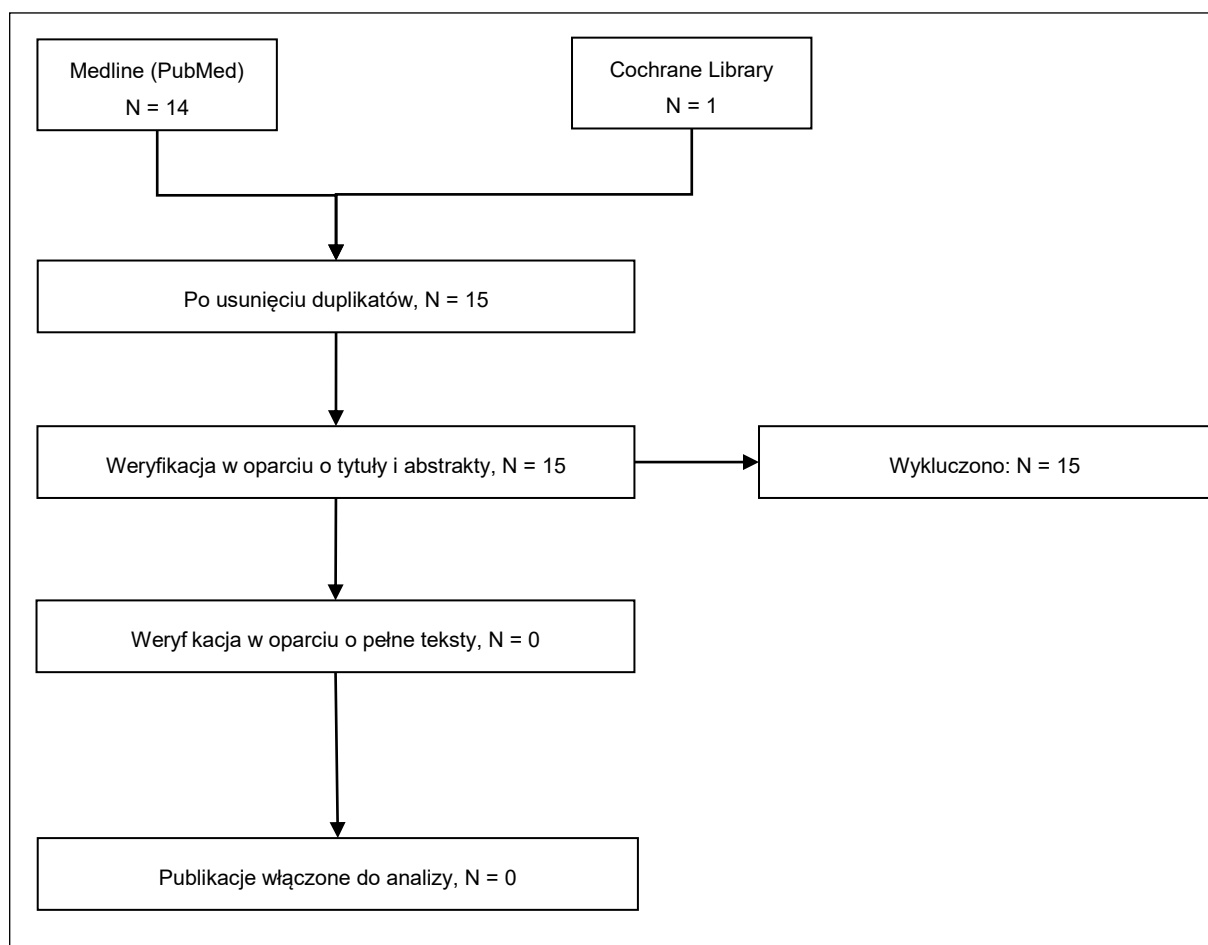
Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (data wyszukiwania: 28.04.2016 r.)

Search	Query	Items found
#8	Search #5 and #6 and #7	14
#7	Search (lung[Title/Abstract] OR lungs[Title/Abstract])	534312
#6	Search (transplant[Title/Abstract] OR transplantation[Title/Abstract])	345393
#5	Search #1 or #4	4646
#4	Search "Colistin"[Mesh]	2798
#1	Search (colistin[Title/Abstract] OR colistimethate[Title/Abstract] OR "polymyxin E"[Title/Abstract])	3687

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 28.04.2016 r.)

ID	Search Hits	
#1	colistin or colistimethate or "polymyxin E":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	270
#2	MeSH descriptor: [Colistin] explode all trees	114
#3	#1 or #2	270
#4	transplant or transplantation:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21292
#5	lung or lungs:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	34144
#6	#3 and #4 and #5	1

9.3. Diagram selekcji badań



10. Piśmiennictwo

- AOTM 2014** Opinia Rady Przejrzystości nr 144/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r. w sprawie objęcia refundacją leku Colistin TZF w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
- ChPL Colistin TZF** Charakterystyka Produktu Leczniczego Colistin TZF
- Durlik** Zakażenia u chorych po przeszczepieniu narządu M. Durlik (materiały dydaktyczne Kliniki Medycyny Transplantacyjnej WUM)
http://klinikamedycynytransplantacyjnej.wum.edu.pl/system/files/zakazenia_u_chorych_po_przeszczepieniu_narządu_m_durlik.pdf [dostęp: 29.04.2016]
- FSCChS 2013** Poradnik informacyjno-edukacyjny dla Pacjentów po przeszczepie płuc oraz Ich Bliskich. Fundacja Śląskiego Centrum Chorób Serca, Zabrze 2013. www.sccs.pl/upload/File/poradnik-plucny.pdf [dostęp: 29.04.2016]
- POLTRANSPLANT 2015** Biuletyn Informacyjny Poltransplant nr 1 (23), maj 2015.
http://www.poltransplant.pl/Download/biuletyn2015_www.pdf [dostęp: 29.04.2016]