



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji**

**Kolistyna, dornaza alfa**  
**w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych**

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

Nr: BOR.434.7.2017

Data ukończenia: maj 2017

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>PCD</b>	Pierwotna dyskineza rzęsek (ang. primary ciliary dyskinesia)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

## Spis treści

<b>1. Informacje o zleceniu</b> .....	<b>4</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>6</b>
2.1. Problem zdrowotny .....	6
2.2. Technologia oceniania .....	8
2.2.1. Informacje podstawowe .....	8
2.2.2. Wskazania zarejestrowane .....	9
2.2.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	9
2.3. Technologie alternatywne .....	11
2.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	12
2.5. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	13
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych</b> .....	<b>14</b>
3.1.1. Metodologia analizy klinicznej .....	14
3.1.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa .....	15
3.1.3. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa .....	17
3.1.4. Opinie eksperckie .....	19
<b>4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce</b> .....	<b>22</b>
4.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce .....	22
<b>5. Kluczowe informacje i wnioski</b> .....	<b>24</b>
<b>6. Źródła</b> .....	<b>28</b>
<b>7. Załączniki</b> .....	<b>29</b>
7.1. Poprzednie opracowania .....	29
7.2. Strategie wyszukiwania Agencji .....	29
7.3. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia .....	31

# 1. Informacje o zleceniu

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

2016-04-01  
PLA.4600.207.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, 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 poz. 345, z późn. zm.) zawierające substancje czynne objęte zleceniem:

Substancja czynna	Zakres wskazań pozarejestacyjnych
- colistimethatum natricum - dornasum alfa	- pierwotna dyskineza rzęsek

Typ zlecenia: na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (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

Oceniana technologia medyczna:

Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancje czynne colistinum, dornasum alfa – na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Nazwa, postać i dawka leku, kod EAN	Wskazania objęte refundacją	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją
<u>kolistyna</u>		
Colistin TZF, liofilizat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji i inhalacji, 1000000 IU, 20 fioł., 5909990366514	Mukowiscydoza	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 *wskazanie ocenianie w niniejszym opracowaniu
<u>dornaza alfa</u>		
Pulmozyme, roztwór do nebulizacji, 1 mg/ml, 30 amp.a 2,5 ml, 5909990375813	Mukowiscydoza	pierwotna dyskineza rzęsek

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Nazwa leku	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
<u>kolistyna</u>	
Colistin TZF, liofilizat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji i inhalacji, 1000000 IU, 20 fioł., 5909990366514	Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A., ul. A. Fleminga 2 03-176 Warszawa

---

<u>dornaza alfa</u>	
Pulmozyme, roztwór do nebulizacji, 1 mg/ml, 30 amp.a 2,5 ml, 5909990375813	Roche Polska Sp. z o.o., ul. Domaniewska 39B, 02-672 Warszawa, Polska

---

## 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 1.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące cyklicznego przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych substancji czynnych kolistyna oraz dornaza alfa we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dostępnych w ramach wykazu: A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, 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.

Niniejsze opracowanie dotyczy substancji czynnych kolistyna oraz dornaza alfa w leczeniu pierwotnej dyskinezy rzęsek.

Dodatkowe informacje:

Kolistyna oraz dornaza alfa w ocenianym wskazaniu były już przedmiotem oceny Agencji, raport nr: AOTMiT-OT-434-4/2015, „Colistin TZF (colistinum), Pulmozyme (dornasum alfa) we wskazaniu: pierwotna dyskineza rzęsek”, Warszawa, 20 maja 2015. Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację powyższego opracowania.

Wystąpiono z prośbą o przygotowanie opinii eksperckich do konsultantów krajowych i wojewódzkich. Do opracowania analitycznego włączono 1 opinię ekspercką otrzymaną w przedmiotowej sprawie.

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o udostępnienie danych dotyczących kosztów refundacji produktów leczniczych Colistin TZF, Pulmozyme zawierających substancje czynne colistimethatum naticum oraz dornasum alfa. Pismem z dnia 27 kwietnia 2017 r. otrzymano odpowiedź w przedmiotowej sprawie (pismo znak: DGL.036.32.2017 2017.23015.MB z 27.04.2017 r.).

### 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 z 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).

(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 wielośrodkiem 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).

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

(Zawadzka-Krajewska 2011, Bush 2012, Kuehni 2010, Raczkowska-Łabuda 2014)

### 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.

(Antczak 2010, Zawadzka-Krajewska 2011)

### 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 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 przewlekłego zapalenia oskrzeli są rozstrzenia oskrzeli. Zmiany radiologiczne początkowo występują w postaci rozdęcia płuc. W późniejszym okresie obserwowane są odcinkowe niedodmy, rozstrzenia oskrzeli zlokalizowane przede wszystkim w płacie środkowym.” Rozstrzenia 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).

(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).

(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.

(Zawadzka-Krajewska 2011)

## 2.2. Technologia oceniania

### 2.2.1. Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyki analizowanych technologii na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych Colistin TZF oraz Pulmozyme.

Produkt leczniczy	Colistin TZF	Pulmozyme
Substancja czynna	kolistymetat sodowy* (Colistimethatum natricum)	dornaza alfa (Dornasum alfa)
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, polimiksyny. Kod ATC: J 01 XB 01	Leki mukolityczne. Kod ATC: R 05 CB 13
Charakterystyka	Kolistymetat sodowy (kolistyna) należy do grupy antybiotyków polim ksynowych. Cząsteczka polimiksyn zbudowana jest z peptydów otrzymanych z hodowli szczepu <i>Bacillus polymyxa</i> var. <i>colistinus</i> .	Rekombinowana ludzka dezoksyrybonukleaza, wytwarzana przy użyciu metod inżynierii genetycznej, jest odpowiednikiem ludzkiego enzymu, który rozcina pozakomórkowe DNA.
Mechanizm działania	(...) 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: <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Citrobacter</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</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.
Sposób podania	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.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na kolistymetat sodowy lub inne polimiksyny, lub którąkolwiek substancję pomocniczą, miastenia.	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	- 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	Brak



Produkt leczniczy	Colistin TZF	Pulmozyme
	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.	
<b>Dawkowanie</b>	<p>Dawkowanie zależy od drogi podania oraz od populacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Podanie parenteralne</u> - dzieci i dorośli: <ul style="list-style-type: none"> <li>o mc. <math>\leq</math> 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>o 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 <math>\mu</math>g/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>• <u>Podanie wziewne</u> – dawka ustalana indywidualnie w zależności od reakcji pacjenta na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> <li>o dzieci &lt; 2 lat: 500 000-1 000 000 IU 2x/dobę;</li> </ul> </li> </ul> <p>dzieci &gt; 2 lat i dorośli: 1 000 000 – 2 000 000 IU 2x/dobę.</p>	<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>
<p>*Uwaga analityka: W Obwieszczeniu MZ z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia listy leków refundowanych dla ocenianego produktu leczniczego tj. Colistin TZF, jako substancje czynną wskazano „Colistinum”. Zgodnie charakterystyką produktu leczniczego Colistin TZF, właściwą nazwą substancji czynnej jest „Colistimethatum natricum”, tj. kolistymetat sodowy.</p>		

(ChPL Colistin TZF, ChPL Pulmozyme)

## 2.2.2. Wskazania zarejestrowane

Tabela 2. Zestawienie wskazań rejestracyjnych produktów leczniczych Colistin TZF oraz Pulmozyme.

Produkt leczniczy	Colistin TZF	Pulmozyme
<b>Wskazanie zarejestrowane</b>	<p>- w postaci roztworu do wstrzykiwań i infuzji jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci, w tym u noworodków, w leczeniu ciężkich zakażeń wywołanych wybranymi tlenowymi drobnoustrojami chorobotwórczymi Gram-ujemnymi, u pacjentów z ograniczonymi opcjami leczenia;</p> <p>- w postaci roztworu inhalacji, jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci i młodzieży z mukowiscydozą w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i>.</p>	<p>- leczenie mukowiscydozy u pacjentów z wartościami FVC (ang. forced vital capacity - natężona pojemność życiowa) powyżej 40% normy w celu poprawy czynności płuc.</p>

(ChPL Colistin TZF, ChPL Pulmozyme)

## 2.2.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Rada Przejrzystości dotychczas wydawała pozytywne opinie w zakresie finansowania kolistyny (Colistin TZF) oraz dornazy alfa (Pulmozyme) w leczeniu pierwotnej dyskinezy rzęsek. W tabeli przedstawiono również stanowisko Rady oraz rekomendacje Prezesa AOTMiIT dotyczące oceny produktu Colobreathe (kolistymetat

sodowy), jako wiążących się merytorycznie z dokonywaną oceną. Treści powyższych dokumentów przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Wcześniejsze opinie związane z dokonywaną oceną.**

Dokumenty, nr i data wydania	Opinia/ stanowisko Rady Przejrzystości, Opinia/rekomendacja Prezesa Agencji						
<b>Coltistin TZF (kolistyna) – pierwotna dyskineza rzęsek</b>							
Opinia Rady Przejrzystości nr 114/2015 z dnia 25 maja 2015 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną colistinum we wskazaniu innym niż określone w ChPL, tj. pierwotna dyskineza rzęsek	Rada Przejrzystości <u>uważa za zasadne</u> objęcie refundacją leku Coltistin TFZ, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji lub inhalacji, 1000000 U, 20 fiol. s. sub., 5909990366514, zawierającego substancję czynną colistinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. pierwotna dyskineza rzęsek. Uzasadnienie: pomimo braku wytycznych klinicznych dotyczących stosowania kolistyny we wskazaniu pierwotna dyskineza rzęsek, dostępne dane potwierdzają skuteczność kliniczną. Opinia eksperta potwierdza skuteczność ww. produktu leczniczego.						
Opinia Rady Przejrzystości nr 146/2013 z dnia 27 maja 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leków wymienionych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-15020-566/ISU/13 w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	Rada Przejrzystości <u>wyraża pozytywną opinię</u> w sprawie objęcia refundacją następujących produktów leczniczych w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL: •Colistin TZF, colistinum, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji lub inhalacji, 1 000 000 U, 20 fiolek s. subs., kod EAN 5909990366514, we wskazaniu pierwotna dyskineza rzęsek; •Pulmozyme, domasum alfa, roztwór do nebulizacji, 1 mg/ml, 30 amp., 2,5 ml, kod EAN 5909990375813 we wskazaniu pierwotna dyskineza rzęsek; •Luteina, progesteronum, tabl. dopochowowe 50 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990569380 we wskazaniu profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym. Uzasadnienie Istnieją poważne przesłanki kliniczne dla stosowania tych leków w ww. wskazaniach.						
<b>Coltistin TZF (kolistyna) – zakażenia dolnych dróg oddechowych</b>							
Opinia Rady Przejrzystości nr 146/2016 z dnia 16 maja 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną colistinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną colistinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, zgodnie z poniższą tabelą: <table border="1" data-bbox="470 1099 1444 1395"> <thead> <tr> <th data-bbox="470 1099 678 1189">Substancja czynna</th> <th data-bbox="678 1099 975 1189">Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, kod EAN</th> <th data-bbox="975 1099 1444 1189">Wskazanie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="470 1189 678 1395">colistinum</td> <td data-bbox="678 1189 975 1395">Coltistin TZF, liofilizat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji i inhalacji, 1000000 IU, 20 fiol, 5909990366514</td> <td data-bbox="975 1189 1444 1395">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</td> </tr> </tbody> </table> <p>Uzasadnienie: stosowanie kolistyny w praktyce klinicznej związane jest z narastaniem liczby zakażeń wieloopornymi szczepami Gram(-) pałeczek. W piśmiennictwie dostępne są prace opisujące skuteczność leczenia kolistiną zakażeń o ciężkim przebiegu u pacjentów z oddziałów intensywnej terapii (z zapaleniem płuc, posocznicą, zakażeniem zlokalizowanym wewnątrz jamy brzusznej, zakażeniem układu moczowego). Planowane są również badania randomizowane. W Polsce populacja chorych po przeszczepie płuc stanowi marginalną część pacjentów objętych świadczeniami publicznymi, a zatem wydatki poniesione na profilaktykę zakażeń lub leczenie wspomagające o tych chorych nie będą nadmiernym obciążeniem dla budżetu płatnika publicznego. Zdaniem ekspertów klinicznych nieopanowane zakażenia w tej grupie chorych mogą finalnie pociągać znacząco wyższe wydatki płatnika publicznego związane z pow. klamiami infekcyjnymi, odrzuceniem przeszczepu, czy długotrwałą hospitalizacją.</p>	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie	colistinum	Coltistin TZF, liofilizat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji i inhalacji, 1000000 IU, 20 fiol, 5909990366514	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
Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie					
colistinum	Coltistin TZF, liofilizat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji i inhalacji, 1000000 IU, 20 fiol, 5909990366514	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					
<b>Colobreathe (kolistymetaz sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą w wieku &gt; 6 lat</b>							
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 148/2015 z dnia 30 listopada 2015 roku w sprawie oceny leku Colobreathe (kolistymetaz sodowy), kod EAN 5909991210380, we wskazaniu: leczenie przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Colobreathe (kolistymetaz sodowy), proszek do inhalacji, 56 kapsulek twardych oraz 1 inhalator proszkowy, kod EAN 5909991210380, we wskazaniu: leczenie przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku 6 lat i powyżej. Uzasadnienie: brak jest wysokiej jakości randomizowanych, wielośrodkowych badań klinicznych wskazujących na wyższą skuteczność leczenia preparatem Colobreathe (w tym długoterminowych obserwacji oceniających przeżycia) w porównaniu do obecnie refundowanej terapii kolistiną w nebulizacji. Oceniając profil bezpieczeństwa kolistymetazu sodowego i porównując lek z kolistiną i tobramycyną w nebulizacji (w badaniach średniej jakości) nie stwierdzono przewagi omawianej terapii.						

Dokumenty, nr i data wydania	Opinia/ stanowisko Rady Przejrzystości, Opinia/rekomendacja Prezesa Agencji
pacjentów z mukowiscydozą, w wieku 6 lat i powyżej	Preparat leczniczy Colobreathe jest refundowany w zaledwie 11 krajach Unii Europejskiej (w większości państw z ograniczeniami) i ty ko w jednym (Węgry) o podobnym do Polski PKB.
Rekomendacja nr 92/2015 z dnia 1 grudnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Colobreathe, kolistymetatu sodowy, proszek do inhalacji, kapsułki twarde, 1 662 500 j.m., 56 kapsułek twardech oraz 1 inhalator proszek w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku 6 lat i powyżej	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Colobreathe, kolistymetatu sodowy, proszek do inhalacji, kapsułki twarde, 1 662 500 j.m., 56 kapsułek twardech oraz 1 inhalator proszek w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku 6 lat i powyżej.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uznaje, że przedstawione przez wnioskodawcę dane cechują znaczące ograniczenia, co uniemożliwia ocenę rzeczywistej wartości terapeutycznej leku i konsekwencji dla systemu, jakie nieść będzie objęcie refundacją leku Colobreathe w omawianym wskazaniu.</p> <p>Wyniki dotyczące skuteczności kolistymetatu sodowego w postaci proszku do inhalacji (CDPI) względem refundowanego komparatora (kolistyna w postaci płynu do nebulizacji (CNEB)) były dostępne na podstawie plakatu konferencyjnego (brak publikacji pełnotekstowej) oraz porównania pośredniego, które zostało przeprowadzone pomiędzy dwoma badaniami obciążonymi niepewnością związaną z brakiem zaślepienia.</p> <p>Przedstawione przez wnioskodawcę dane wskazują, że terapia CDPI cechuje się gorszym profilem bezpieczeństwa od CNEB - wykazano: prawie 23-krotny wzrost szansy wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz związanych z leczeniem, prawie 11-krotnie większą szansę wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych, prawie 5-krotnie większą szansę wystąpienia kaszlu, ponad 17-krotnie większą szansę wystąpienia podrażnienia gardła, 28-krotnie większą szansę wystąpienia zaburzenia smaku, ponad 37-krotnie większą szansę wystąpienia zaburzeń ze strony układu oddechowego.</p> <p>Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że stosowanie kolistyny w inhalacji w porównaniu z kolistyną w nebulizacji, podnosi koszty zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i pacjenta. Uzasadnieniem dla takiego stanu rzeczy byłby dodatkowy efekt jaki niesłaby wnioskowana technologia. Jednakże nie przedstawiono wiarygodnych danych potwierdzających, że zmiana sposobu podania z płynu do nebulizacji na proszek do inhalacji wpływa korzystnie na klinicznie istotne punkty końcowe (np. jakość życia pacjenta bądź przeżycie).</p>
<b>Dornaza alfa</b>	
Opinia Rady Przejrzystości nr 115/2015 z dnia 25 maja 2015 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną dornasum alfa we wskazaniu innym niż określone w ChPL, tj. pierwotna dyskineza rzęsek	<p>Rada Przejrzystości <u>uważa za zasadne</u> objęcie refundacją leku Pulmozyme, roztwór do nebulizacji, 1 mg/ml, 30 amp. a 2,5 ml, 5909990375813, zawierającego substancję czynną dornasum alfa, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. pierwotna dyskineza rzęsek.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Pomimo braku wytycznych klinicznych dotyczących stosowania dornazy alfa we wskazaniu pierwotna dyskineza rzęsek, dostępne dane potwierdzają skuteczność kliniczną. Opinia eksperta potwierdza skuteczność ww. produktu leczniczego z podkreśleniem, że nie istnieje technologia alternatywna dla zastosowania Pulmozyme (rekombinowanej ludzkiej dezoksyrybonukleazy) w leczeniu pierwotnej dyskinezy rzęsek.</p>

### 2.3. Technologie alternatywne

#### Kolistyna

Na podstawie analizy odnalezionych doniesień naukowych oraz otrzymanych opinii eksperckich, podstawowe technologie alternatywne dla kolistyny w leczeniu pierwotnej dyskinezy rzęsek stanowić mogą inne antybiotyki podawane drogą wziewną, w tym przede wszystkim tobramycyna stosowana rutynowo w terapii mukowiscydozy, u pacjentów z kolonizacją Pseudomonas aeruginosa.

Tobramycyna (produkt leczniczy Bramitob, roztwór do nebulizacji, 300 mg/4 ml) jest obecnie refundowana ramach programu lekowego: B.27 Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E 84). Tobramycyna nie jest dostępna w ramach refundacji aptecznej<sup>2</sup>.

#### Dornaza alfa

Na podstawie analizy odnalezionych doniesień naukowych oraz otrzymanych opinii eksperckich (w tym również opinii otrzymanej w ramach poprzedniego opracowania tj. AOTMiT-OT-434-4/2015) obecnie brak jest alternatywnych technologii medycznych o zbliżonym mechanizmie działania mogących stanowić technologie alternatywne dla dornazy alfa.

<sup>2</sup> Na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

## 2.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 28.04.2017 r. przeprowadzono aktualizacyjne wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia pierwotnej dyskinezy rzęsek opublikowanych od kwietnia 2015 r.

W ramach aktualizacji wyszukiwania rekomendacji dla wskazania pierwotna dyskineza rzęsek odnaleziono 2 opracowania wytycznych, Shapiro 2016 oraz Polineni 2015. Wytyczne te podkreślają, iż z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych na populacji chorych z PCD, rekomendacje oparte są na dowodach o bardzo niskiej wiarygodności, bądź są ekstrapolowane z wytycznych dotyczących leczenia mukowiscydozy lub rozstrzenia oskrzeli niezwiązanego z mukowiscydozą. Kolistyna i dornaza alfa nie są wymieniane w standardowej (rutynowej) terapii pacjentów z PCD. Wytyczne podkreślają konieczność prowadzenia dalszych badań w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kolistyny dornazy w leczeniu PCD. Wytyczne wskazują na możliwość rozważenia leczenia z zastosowaniem kolistyny i dornazy alfa u wybranych pacjentów.

### Kolistyna

Wytyczne (Shapiro 2016, Polineni 2015) wskazują na zastosowanie kolistyny u wybranych pacjentów z PCD, zwłaszcza w przypadku stwierdzenia zakażenia *Pseudomonas aeruginosa*.

### Dornaza alfa

Wytyczne Shapiro 2016 wskazują, iż dornaza alfa może być stosowana u wybranych pacjentów z PCD z zachowaniem ostrożności oraz monitorowaniem objawów niepożądanych. Natomiast w wytycznych Polineni 2015 dornaza alfa wymieniana jest wśród terapii niezalecanych w rutynowym leczeniu PCD. Oba odnalezione dokumenty wskazują na brak badań w zakresie jej skuteczności w leczeniu pacjentów z PCD oraz na konieczność ich prowadzenia zwłaszcza w populacji pediatrycznej.

Zestawienie i podsumowanie odnalezionych rekomendacji przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne w zakresie wskazania: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.**

Źródło, cel wytycznych i metodyka	Podsumowanie rekomendacji
<p><b>Shapiro 2016</b> Amerykańskie konsorcjum Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium (GDMCC), PCD Foundation Wytyczne dotyczące leczenia pierwotnej dyskinezy rzęsek Zalecenia na podstawie konsensusu ekspertów oraz niesystematycznego przeglądu literatury</p>	<p><u>Kolistyna i dornaza alfa nie są wymieniane w standardowej (rutynowej) terapii pacjentów z PCD. Wytyczne wskazują na możliwość rozważenia leczenia z zastosowaniem kolistyny i dornazy alfa u wybranych pacjentów.</u> <u>Kolistyna</u> Wytyczne wskazują, iż antybiotyki wziewne w terapii przewlekłej mogą być stosowane u wybranych pacjentów z PCD. Wziewne antybiotyki aminoglikozydowe i beta-laktamowe są zalecane w leczeniu nawracających zakażeń dróg oddechowych u pacjentów rozstrzeniem oskrzeli niezwiązanym z mukowiscydozą (szczególnie wywołanych przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i>). Ponadto, skuteczność wziewnych antybiotyków aminoglikozydowych oraz kolistyny wykazano w ocenie redukcji ilości hospitalizacji oraz kontroli objawów ze strony układu oddechowego u pacjentów przy kolonizacji <i>Pseudomonas aeruginosa</i>. Niemniej, brak jest badań w zakresie oceny stosowania antybiotyków wziewnych w leczeniu dzieci z rozstrzeniem oskrzeli niezwiązanym z mukowiscydozą lub PCD. <u>Dornaza alfa</u> Wytyczne wskazują, iż dornaza alfa może być stosowana u wybranych pacjentów z PCD. Niemniej brak jest prospektywnych badań w zakresie jej skuteczności w leczeniu pacjentów z PCD. Pojedyncze opisy przypadków przedstawiają potencjalne korzyści wynikające zarówno krótko- jak i długotrwałego leczenia z jej zastosowaniem. Przy czym, dostępne badania w zakresie leczenia rozstrzenia oskrzeli niezwiązanego z mukowiscydozą wskazują na brak korzyści klinicznych wynikających z zastosowania dornazy. Wytyczne podkreślają konieczność prowadzenia dalszych badań szczególnie w zakresie stosowania w populacji pediatrycznej.</p>

Źródło, cel wytycznych i metodyka	Podsumowanie rekomendacji																																																																																			
<p><b>Polineni 2015</b></p> <p>Wytyczne dotyczące leczenia pierwotnej dyskinezy rzęsek</p> <p>Zalecenia na podstawie niesystematycznego przeglądu literatury oraz opinii eksperckich</p>	<p>Uwagi ogólne: Wytyczne wskazują, iż pierwotna dyskineza rzęsek jest chorobą sierocą, z tego względu brak jest badań klinicznych oceniających metody leczenia stosowane w terapii. Brak jest również wytycznych opartych na wysokiej jakości dowodach naukowych. Większość aktualnych zaleceń dotyczących leczenia PCD ekstrapolowana jest z wytycznych w zakresie terapii mukowiscydozy oraz rozstrzenia oskrzeli niezwiązanego z mukowiscydozą.</p> <p><u>Kolistyna</u></p> <p>Wytyczne wskazują, iż <u>antybiotyki wziewne mogą być stosowane u wybranych pacjentów z PCD</u>, szczególnie przy kolonizacji <i>Pseudomonas aeruginosa</i>. Wytyczne nie określają bezpośrednio preferencyjnych substancji czynnych.</p> <p>Regularne stosowanie antybiotyków, może być opcją leczenia u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką objawową chorobą płuc, u których inne metody eradykacji nie wykazały skuteczności. Wytyczne podkreślają konieczność prowadzenia prospektywnych badań klinicznych w celu określenia optymalnych zasad stosowania antybiotyków wziewnych.</p> <p><u>Dornaza alfa</u></p> <p>Obecnie dornaza alfa nie jest zalecana w rutynowym leczeniu PCD. Podczas terapii pacjentów z PCD zastawianiem dornazy alfa zalecana jest ostrożność oraz ciągle monitorowanie nasilenia objawów i czynności płuc. Wytyczne podkreślają konieczność prowadzenia dalszych badań szczególnie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dornazy w leczeniu PCD.</p> <p><b>Tabela 5. Podsumowanie zaleceń w zakresie terapii objawów ze strony dolnych dróg oddechowych w przebiegu PCD.</b></p> <table border="1" data-bbox="432 801 1444 1823"> <thead> <tr> <th data-bbox="432 801 778 891">Terapia</th> <th data-bbox="778 801 1002 891">Rutynowo zalecane</th> <th data-bbox="1002 801 1225 891">Zlecena w wybranych przypadkach</th> <th data-bbox="1225 801 1444 891">Nie zalecane rutynowo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="432 891 778 958">Techniki oczyszczające drogi oddechowe</td> <td data-bbox="778 891 1002 958" style="text-align: center;">x</td> <td data-bbox="1002 891 1225 958"></td> <td data-bbox="1225 891 1444 958"></td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="432 958 1444 992" style="text-align: center;">Antybiotykoterapia</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 992 778 1048">Antybiotyki w zaostrzeniach choroby</td> <td data-bbox="778 992 1002 1048" style="text-align: center;">x</td> <td data-bbox="1002 992 1225 1048"></td> <td data-bbox="1225 992 1444 1048"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1048 778 1081">Antybiotyki wziewne</td> <td data-bbox="778 1048 1002 1081"></td> <td data-bbox="1002 1048 1225 1081" style="text-align: center;">x</td> <td data-bbox="1225 1048 1444 1081"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1081 778 1216">Długotrwała antybiotykoterapia z zastosowaniem np. sulfametoksazolu + trimetoprim amoksycylina, amoksycylina + kwas klawulanowy</td> <td data-bbox="778 1081 1002 1216"></td> <td data-bbox="1002 1081 1225 1216" style="text-align: center;">x</td> <td data-bbox="1225 1081 1444 1216"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1216 778 1283">Antybiotyki makrolidowe (stosowanie przewlekłe)</td> <td data-bbox="778 1216 1002 1283"></td> <td data-bbox="1002 1216 1225 1283" style="text-align: center;">x</td> <td data-bbox="1225 1216 1444 1283"></td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="432 1283 1444 1317" style="text-align: center;">Leki o działaniu mukolitycznym</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1317 778 1350">Dornaza alfa</td> <td data-bbox="778 1317 1002 1350"></td> <td data-bbox="1002 1317 1225 1350"></td> <td data-bbox="1225 1317 1444 1350" style="text-align: center;">x</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1350 778 1384">N-acetylocysteina</td> <td data-bbox="778 1350 1002 1384"></td> <td data-bbox="1002 1350 1225 1384"></td> <td data-bbox="1225 1350 1444 1384" style="text-align: center;">x</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="432 1384 1444 1417" style="text-align: center;">Leki rozszerzające oskrzela</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1417 778 1451">Krótkodziałające <math>\beta_2</math>-mimetyki</td> <td data-bbox="778 1417 1002 1451"></td> <td data-bbox="1002 1417 1225 1451" style="text-align: center;">x</td> <td data-bbox="1225 1417 1444 1451"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1451 778 1552">Długodziałające <math>\beta_2</math>-mimetyki (w skojarzeniu z wziewnymi kortykosteroidami)</td> <td data-bbox="778 1451 1002 1552"></td> <td data-bbox="1002 1451 1225 1552" style="text-align: center;">x</td> <td data-bbox="1225 1451 1444 1552"></td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="432 1552 1444 1585" style="text-align: center;">Leki o działaniu osmotycznym</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1585 778 1619">Mannitol</td> <td data-bbox="778 1585 1002 1619"></td> <td data-bbox="1002 1585 1225 1619" style="text-align: center;">x</td> <td data-bbox="1225 1585 1444 1619"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1619 778 1653">Hipertoniczny roztwór NaCl</td> <td data-bbox="778 1619 1002 1653"></td> <td data-bbox="1002 1619 1225 1653" style="text-align: center;">x</td> <td data-bbox="1225 1619 1444 1653"></td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="432 1653 1444 1686" style="text-align: center;">Kortykosteroidy</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1686 778 1720">Podanie wziewne*</td> <td data-bbox="778 1686 1002 1720"></td> <td data-bbox="1002 1686 1225 1720" style="text-align: center;">x</td> <td data-bbox="1225 1686 1444 1720"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1720 778 1753">Podanie systemowe*</td> <td data-bbox="778 1720 1002 1753"></td> <td data-bbox="1002 1720 1225 1753" style="text-align: center;">x</td> <td data-bbox="1225 1720 1444 1753"></td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="432 1753 1444 1823">* kortykosteroidy powinny być stosowane jedynie w sytuacji wystąpienia objawów astmy lub reaktywności oskrzeli</td> </tr> </tbody> </table>				Terapia	Rutynowo zalecane	Zlecena w wybranych przypadkach	Nie zalecane rutynowo	Techniki oczyszczające drogi oddechowe	x			Antybiotykoterapia				Antybiotyki w zaostrzeniach choroby	x			Antybiotyki wziewne		x		Długotrwała antybiotykoterapia z zastosowaniem np. sulfametoksazolu + trimetoprim amoksycylina, amoksycylina + kwas klawulanowy		x		Antybiotyki makrolidowe (stosowanie przewlekłe)		x		Leki o działaniu mukolitycznym				Dornaza alfa			x	N-acetylocysteina			x	Leki rozszerzające oskrzela				Krótkodziałające $\beta_2$ -mimetyki		x		Długodziałające $\beta_2$ -mimetyki (w skojarzeniu z wziewnymi kortykosteroidami)		x		Leki o działaniu osmotycznym				Mannitol		x		Hipertoniczny roztwór NaCl		x		Kortykosteroidy				Podanie wziewne*		x		Podanie systemowe*		x		* kortykosteroidy powinny być stosowane jedynie w sytuacji wystąpienia objawów astmy lub reaktywności oskrzeli			
Terapia	Rutynowo zalecane	Zlecena w wybranych przypadkach	Nie zalecane rutynowo																																																																																	
Techniki oczyszczające drogi oddechowe	x																																																																																			
Antybiotykoterapia																																																																																				
Antybiotyki w zaostrzeniach choroby	x																																																																																			
Antybiotyki wziewne		x																																																																																		
Długotrwała antybiotykoterapia z zastosowaniem np. sulfametoksazolu + trimetoprim amoksycylina, amoksycylina + kwas klawulanowy		x																																																																																		
Antybiotyki makrolidowe (stosowanie przewlekłe)		x																																																																																		
Leki o działaniu mukolitycznym																																																																																				
Dornaza alfa			x																																																																																	
N-acetylocysteina			x																																																																																	
Leki rozszerzające oskrzela																																																																																				
Krótkodziałające $\beta_2$ -mimetyki		x																																																																																		
Długodziałające $\beta_2$ -mimetyki (w skojarzeniu z wziewnymi kortykosteroidami)		x																																																																																		
Leki o działaniu osmotycznym																																																																																				
Mannitol		x																																																																																		
Hipertoniczny roztwór NaCl		x																																																																																		
Kortykosteroidy																																																																																				
Podanie wziewne*		x																																																																																		
Podanie systemowe*		x																																																																																		
* kortykosteroidy powinny być stosowane jedynie w sytuacji wystąpienia objawów astmy lub reaktywności oskrzeli																																																																																				

## 2.5. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W wyniku przeprowadzonego 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 Care Excellence

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii. 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 ze względu na uwarunkowania prawne.

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library (19.04.2017), wprowadzając odcięcie czasowe poszukiwanych publikacji od kwietnia 2015 roku. Publikacje wydane do kwietnia 2015 roku zostały objęte przeglądem literatury wykonanym w ramach opracowania Agencji nr: AOTMiT-OT-434-4/2015, „Colistin TZF (colistinum), Pulmozyme (dornasum alfa) we wskazaniu: pierwotna dyskineza rzęsek”, Warszawa, maja 2015. Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację powyższego opracowania.

Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Sprawdzone zostały również publikacje ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Założono, że jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne.

Pierwszy etap doboru badań obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

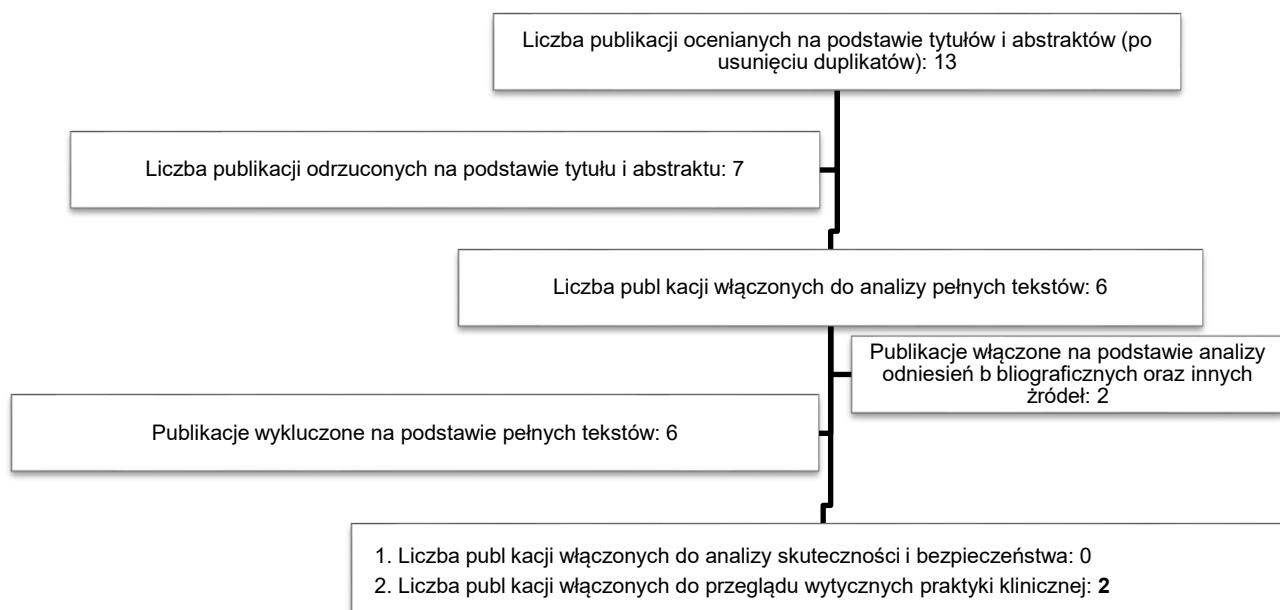
**Tabela 6. Kryteria włączenia do przeglądu**

Opis	Komentarz
<u>Populacja</u> : pacjenci z pierwotną dyskinezą rzęsek	Włączano wyłącznie publikacje, w których co najmniej 50% populacji stanowili pacjenci z przedmiotowym wskazaniem.
<u>Interwencja</u> : kolistyna, dornaza alfa	Kolistyna stosowana w postaci roztworu do wstrzykiwań, infuzji lub inhalacji, w monoterapii lub w terapii towarzyszącej. Dornaza alfa w stosowana w postaci roztworu do nebulizacji, w monoterapii lub w terapii towarzyszącej.
<u>Komparator</u> : dowolny	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
Rodzaj badania: - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych,	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania, opisy serii przypadków oraz opisy przypadków.

Opis	Komentarz
- serie przypadków, - opisy przypadków.	Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.
<u>Punkty końcowe</u> : Włączono badania, w których analizowano następujące istotne kliniczne punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.	-
<u>Inne</u> : Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe, dostępne w języku angielskim lub polskim.	Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.

Kwerendy i wyniki przeszukiwania oraz wykaz publikacji wykluczonych wraz z przyczynami wykluczenia zestawiono w załączniku do niniejszego raportu. Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z poniższym diagramem PRISMA.

**Schemat 1. Diagram PRISMA.**



### 3.1.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach niniejszego opracowania przeprowadzono aktualizację wyszukiwania dowodów w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kolistyny oraz dornazy alfa w leczeniu pierwotnej dyskinezy rzęsek, przez wykonanie przeglądu literatury z zastosowaniem daty odcięcia i ograniczeniem się do publikacji wydanych po 04.2015 r.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono wysokiej jakości opracowań wtórnych (metaanaliz, przeglądów systematycznych) ani badań pierwotnych dotyczących stosowania kolistyny oraz dornazy alfa we wskazaniu pierwotna dyskineza rzęsek.

Wyniki analizy skuteczności na podstawie poprzedniego opracowania Agencji nr: AOTMiT-OT-434-4/2015, „Colistin TZF (colistinum), Pulmozyme (dornasum alfa) we wskazaniu: pierwotna dyskineza rzęsek”, Warszawa, 20 maja 2015 r.

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 Kartagenera 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 dornazyną alfa powtórzono nocne pomiary saturacji: wynik poniżej 95% utrzymywał się przez 47% czasu obserwacji. Pacjent



opuścił szpital po 41 dniach. Kontynuowano terapię dornazyną alfa (2,5 mg/dzień) oraz profilaktycznie podawano antybiotyki (amoksycyлина 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 dornazyny alfa. Podczas 2-giej hospitalizacji, gdy pacjent miał 7 mies., po uzyskaniu prawidłowych parametrów, postanowiono przerwać terapię dornazyną 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 wysłali 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.

Szczegółowe wyniki w opracowaniu: AOTMiT-OT-434-4/2015, rozdział 6.1.

### 3.1.3. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Dane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Colistin TZF:

W ChPL produktu Colistin TZF wymienia się następujące działania niepożądane bez uwzględnienia częstości ich występowania oraz stopnia nasilenia:

- 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.

(ChPL Colistin)

Dane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Pulmozyme:

Dane dotyczące działań niepożądanych obejmują zarówno te, które wystąpiły w trakcie badań klinicznych, jak i po wprowadzeniu produktu leczniczego Pulmozyme do obrotu, stosowanego w zalecanych dawkach.

Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Pulmozyme występują rzadko (<1/1000). W większości przypadków są one łagodne i przemijające oraz nie wymagają zmian w schemacie dawkowania produktu leczniczego Pulmozyme.

Zaburzenia oka: Zapalenie spojówek.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: Dysfonia, duszność, zapalenie gardła, zapalenie krtani, zapalenie błony śluzowej nosa (wszystkie pochodzenia nieinfekcyjnego).

Badania diagnostyczne: Pogorszenie wyników testów oceniających czynność płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit: Niestrawność.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Wysypka, pokrzywka.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: Ból w klatce piersiowej (pochodzenia opłucnowego, pochodzenia niesercowego), gorączka.

Pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane typowe dla mukowiscydozy, mogą z reguły kontynuować stosowanie produktu leczniczego Pulmozyme, na co wskazuje wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badania kliniczne z produktem leczniczym Pulmozyme.

W czasie prowadzenia badań klinicznych, u nielicznych pacjentów wystąpiły działania niepożądane, które doprowadziły do całkowitego przerwania podawania dornazy alfa, a wskaźnik przerywania leczenia był zbliżony dla placebo (2%) i dla dornazy alfa (3%).

W początkowym okresie leczenia dornazą alfa, podobnie jak w przypadku stosowania innych aerozoli, czynność płuc może pogorszyć się i ilość płwociny może się zwiększyć.

U mniej niż 5% pacjentów leczonych dornazą alfa dochodziło do wytwarzania przeciwciał przeciwko niej, ale u żadnego z pacjentów nie stwierdzono przeciwciał IgE przeciwko dornazie alfa.

Poprawa w testach czynności płuc występowała nawet po pojawieniu się przeciwciał przeciwko dornazie alfa.

Porównywano bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Pulmozyme w codziennej inhalacji przez 2 tygodnie w grupie 65 pacjentów w wieku od 3 miesięcy do 5 lat i 33 pacjentów w wieku od 5 do 10 lat. Liczba pacjentów zgłaszających kaszel jako działanie niepożądane była wyższa w młodszej grupie wiekowej w porównaniu do starszej grupy wiekowej (29/65, 45% w porównaniu do 10/33, 30%), podobnie jak liczba pacjentów zgłaszających kaszel o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (24/65, 37% w porównaniu do 6/33, 18%). Inne działania niepożądane miały zazwyczaj nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Liczba pacjentów zgłaszających zapalenie błony śluzowej nosa była również wyższa w młodszej grupie wiekowej (23/65, 35% w porównaniu do 9/33, 27%), tak jak i liczba pacjentów zgłaszających wysypkę (4/65, 6% w porównaniu do 0/33). Rodzaj działań niepożądanych był podobny do stwierdzanego w badaniach z produktem leczniczym Pulmozyme, w których brała udział większa liczba pacjentów.

Spontaniczne zgłoszenia z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu i prospektywnie zbierane dane dotyczące bezpieczeństwa z badań obserwacyjnych potwierdzają parametry bezpieczeństwa produktu leczniczego opisywane w badaniach klinicznych.

(ChPL Pulmozyme)

#### Analiza bezpieczeństwa na podstawie innych źródeł

W celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z zastosowaniem ocenianej interwencji dokonano aktualizacyjnego przeszukiwania stron instytucji zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: European Medicines Agency (<http://www.ema.europa.eu>), Food and Drug Administration (<http://www.fda.gov>) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl>).

W wyniku przeszukania strony internetowej nie odnaleziono żadnych dodatkowych materiałów odnoszących się do bezpieczeństwa stosowania tych produktów leczniczych.

#### 3.1.4. Opinie eksperckie

Do opracowania włączono 1 opinię ekspercką dotyczącą finansowania kolistyny oraz dornazy alfa w ocenianych wskazaniach.

Zestawienie otrzymanych opinii przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 7. Opinie polskich ekspertów dotyczące finansowania ocenianych technologii w leczeniu pierwotnej dyskinezy rzęsek pozarejestacyjnych.**

Ekspert	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciwko finansowaniu	Stanowisko własne
<b>kolistyna</b>			
<b>Prof. dr hab. n. med. Grażyna Niedzielska</b> - Konsultant Krajowy w dziedzinie otolaryngologii dziecięcej	Pierwotna dyskineza rzęsek podobnie jak mukowiscydoza prowadzą do przewlekłych zapaleń błony śluzowej nosa i zatok przynosowych oraz zapaleń przewlekłych w dolnych drogach oddechowych. Zapalenia te mają etiologię bakteryjną. W związku z powyższym, antybiotyki odgrywają istotną rolę w leczeniu ropnej i nadmiernie wytwarzanej wydzieliny w drogach oddechowych. Droga wziewna zapewnia większy dostęp do zakażonych obszarów, zmniejsza toksyczność układową i pozwala na długotrwałe stosowanie antybiotyku nawet w sytuacji opornych patogenów. Badano zastosowanie różnych antybiotyków (dobramycyna, gentamycyna, neomycyna) oraz colistynę. Wziewna colistyna jest z powodzeniem stosowana w Danii od 1989 r. i jest nadal główną strategią postępowania w przewlekłej infekcji wywołanej przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u pacjentów z mukowiscydozą (CF) i z pierwotną dyskinezą rzęsek (PCD).	-	W oparciu o opublikowane badania dotyczące stosowania wziewnej colistyny w leczeniu PCD i CF <u>wskazuje na jej skuteczność zwłaszcza przy kolonizacji <i>Pseudomonas aeruginosa</i>.</u>
<b>dornaza alfa</b>			
<b>Prof. dr hab. n. med. Grażyna Niedzielska</b> - Konsultant Krajowy w dziedzinie	Dornaza alfa (thNaza) to fosforylowane i glikozyłowane rekombinowane białko ludzkiej deoksyrybonukleazy—1. Lek wytwarzany jest z zastosowaniem metod inżynierii genetycznej. Jest odpowiednim kiem ludzkiego enzymu, który rozcina	-	Forma inhalacyjna w przypadku przewlekłej choroby jest mniej obciążająca pacjenta ze względu na mniejszą toksyczność narządową oraz możliwość długotrwałego dawkowania.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciwko finansowaniu	Stanowisko własne
otolaryngologii dziecięcej	pozakomórkowe DNA. In vitro dornaza alfa hydrolizuje DNA zawarte w plwocinie i znacznie zmniejsza lepkość plwociny w mukowiscydozie.		

Tabela 8. Opinie polskich ekspertów dotyczące skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania ocenianych technologii w leczeniu pierwotnej dyskinezy rzęsek.

Ekspert	Skuteczność kliniczna i praktyczna	Bezpieczeństwo stosowania
<b>kolistyna</b>		
<b>Prof. dr hab. n. med. Grażyna Niedzielska</b> - Konsultant Krajowy w dziedzinie otolaryngologii dziecięcej	W oparciu o badania duńskie przeprowadzone w Narodowym Duńskim Centrum PCD u pacjentów z PCD oceniano pomiary funkcji płuc metodą spirometrii po leczeniu inhalacyjnym colistyna i doustną ciprofloksacyną przez 30 dni. Leczenie spowodowało wzrost wskaźnika przeżywalności u duńskich chorych z mukowiscydozą i strategia ta została zastosowana u pacjentów z pierwotną dyskinezą rzęsek.*	Nie stwierdzono działań niepożądanych w stosowaniu wziewnej colistyny. Effect of long-term nebulized colistin on lung function and quality of life in patients with chronic bronchial sepsis. Steinfeld DP, Steinfeld Cintern Med. J. 2007 Jul;37(7):495-8.
<b>dornaza alfa</b>		
<b>Prof. dr hab. n. med. Grażyna Niedzielska</b> - Konsultant Krajowy w dziedzinie otolaryngologii dziecięcej	Dornaza alfa ma zdolność zmniejszania lepkości śliny ułatwia odkaszczanie. Może być stosowana w połączeniu z antybiotykami i kortykosteroidami. Jest stosowana w mukowiscydozie, która ma podobny przebieg kliniczny do pierwotnej dyskinezy rzęsek.	Ból w klatce piersiowej (pochodzenia opłucnowego, sercowego), gorączka, zapalenie spojówek, niestrawność, zmiana barwy głosu, chrypka, zapalenie gardła, duszność, zapalenie krtani, nieżyt nosa, pogorszenie czynności płuc, wysypka, pokrzywka. Opisane działania niepożądane występują rzadko, w większości przypadków są łagodne, przemijające i nie wymagają zmian w schemacie dawkowania. W czasie badań klinicznych u nielicznych pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do całkowitego przerwania podawania dornazy alfa, a wskaźnik przerywania leczenia dla placebo (2%) i dornazy alfa (3%) był zbliżony. W początkowym okresie leczenia dornazą alfa, podobnie jak w przypadku stosowania innych aerozoli, czynność płuc może się pogorszyć i ilość plwociny może się zwiększyć. U mniej niż 5% pacjentów leczonych dornazą alfa dochodziło do wytwarzania przeciwciał przeciwko niej, ale u żadnego z pacjentów nie stwierdzono przeciwciał IgE przeciwko dornazie alfa. Poprawa w testach czynnościowych płuc występowała nawet po pojawieniu się przeciwciał przeciwko dornazie alfa. Nie odnotowano przypadków przedawkowania. W badaniach klinicznych chorzy otrzymywali 20 mg (20 000 j.) dornazy alfa 2 X1d przez 6 dni lub 10 mg (10 000 j.) dornazy alfa 2 W z przerwami (2 tyg. leczenia i 2 tyg. przerwy) przez 168 dni. Oba schematy dawkowania były dobrze tolerowane.

\*Uwaga analityka: Ekspert nie wskazał odwołania literaturowego do badania. Bazując na wykonanym przeglądzie doniesień naukowych, opis dotyczy przypuszczalnie następującej publikacji: Marthin JK, Petersen N, Skovgaard LT, Nielsen KG. Am J Respir Crit Care Med. 2010 Jun 1;181(11):1262-8. Lung function in patients with primary ciliary dyskinesia: a cross-sectional and 3-decade longitudinal study.

Tabela 9. Opinie polskich ekspertów dotyczące relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianych technologii w leczeniu pierwotnej dyskinezy rzęsek.

Ekspert	Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania
<b>kolistyna</b>	
<b>Prof. dr hab. n. med. Grażyna Niedzielska</b> - Konsultant Krajowy w dziedzinie otolaryngologii dziecięcej	Stosowanie przewlekłe antybiotyku drogą wziewną jest bardziej bezpieczne niż podawanie antybiotyku systemowo.
<b>dornaza alfa</b>	
<b>Prof. dr hab. n. med. Grażyna Niedzielska</b> - Konsultant Krajowy w dziedzinie otolaryngologii dziecięcej	Stosowanie przewlekłe drogą wziewną jest bardziej bezpieczne niż podawanie systemowo.

**Tabela 10. Opinie polskich ekspertów dotyczące alternatywnych technologii medycznych względem stosowania ocenianych technologii w leczeniu pierwotnej dyskinezy rzęsek.**

<b>Ekspert</b>	<b>Alternatywne technologie medyczne</b>
	<b>kolistyna</b>
<b>Prof. dr hab. n. med. Grażyna Niedzielska</b> - Konsultant Krajowy w dziedzinie otolaryngologii dziecięcej	Alternatywą do stosowania colistyny jest podawanie innych antybiotyków drogą wziewną. Wziewna tobramycyna jest rutynową terapią u chorych z mukowiscydozą i chroniczną kolonizacją <i>Pseudomonas aeruginosa</i> trwającą zwykle 4 tygodnie. Israel Amirav i współautorzy. Paediatric Respiratory Reviews 10 (2009) 58-62.
	<b>dornaza alfa</b>
<b>Prof. dr hab. n. med. Grażyna Niedzielska</b> - Konsultant Krajowy w dziedzinie otolaryngologii dziecięcej	-

Podczas przygotowania poprzedniego opracowania w przedmiotowym wskazaniu otrzymano również opinie ekspercką od Konsultanta Krajowego w dziedzinie chorób płuc dzieci (Raport Nr: AOTMiT-OT-434-4/2015, rozdział 3. Opinie Ekspertkie oraz podrozdział 2.2.2.1-5). Szczegóły przedstawiają poniższe tabele.

**Tabela 11. Opinia otrzymana w ramach poprzedniego opracowania w zakresie finansowania ocenianych substancji czynnych.**

<b>Ekspert</b>	<b>Argumenty za finansowaniem</b>	<b>Argumenty przeciwko finansowaniu</b>	<b>Stanowisko własne</b>
<b>Dr hab. n. med. Zbigniew Doniec</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc dzieci	- Jest najtańszą technologią medyczną Colistin TZF (colistinum); - Nie ma alternatywnego leczenia dla Pulmozyme – dornaza alfa	Brak	<u>Uważam za wskazane utrzymanie finansowania ze środków publicznych zarówno Pulmozyme (dornasum alfa) jak i Colistin TZF (colistinum)</u>

**Tabela 12. Opinia otrzymana w ramach poprzedniego opracowania w zakresie interwencji obecnie stosowanych w Polsce w leczeniu pierwotnej dyskinezy rzęsek chorobie**

<b>Ekspert</b>	<b>Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu</b>
Dr hab. n. med. Zbigniew Doniec Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc dzieci	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) Nie ma alternatywnego leczenia dla Pulmozyme – dornaza alfa jest jedynym dostępnym na rynku produktem upłynniającym treść oskrzelową poprzez trawienie DNA
<b>Ekspert</b>	<b>Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce</b>
Dr hab. n. med. Zbigniew Doniec Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc dzieci	Ze względu na rzadkość występowania zespołu pierwotnej dyskinezy rzęsek nie zostały jak dotychczas opracowane wytyczne postępowania klinicznego.
<b>Ekspert</b>	<b>Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce</b>
Dr hab. n. med. Zbigniew Doniec Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc dzieci	Stosowanie Pulmozyme jest najskuteczniejszą metodą upłynniania ropnej treści oskrzelowej. Skuteczniejszą metodą leczenia przewlekłego zakażenia <i>Pseudomonas aeruginosa</i> jest sekwencyjna, wziewna antybiotykoterapia z zastosowaniem tobramycyny.
<b>Ekspert</b>	<b>Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję</b>
Dr hab. n. med. Zbigniew Doniec Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc dzieci	Ze względu na wysokie koszty Pulmozyme, oraz wyjątkowość tego produktu, w rzeczywistej praktyce medycznej lek nie będzie zastąpiony. Colistyn – jeśli przewlekłe leczenie zakażenia przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 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.
<b>Ekspert</b>	<b>Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce</b>
Dr hab. n. med. Zbigniew Doniec Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc dzieci	Nie istnieje alternatywna technologia medyczna do aerzoloterapii Pulmozyme. Najtańszą formą przewlekłej aerzoloterapii w przypadku zakażenia przez Pseudomonas aeruginosa jest stosowanie kolistyny.

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

W poniższej tabeli 13. przedstawiono aktualny stan finansowania ocenianych produktów leczniczych finansowanych w ramach refundacji aptecznej, zawierających kolistynę oraz dornazę alfa na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 26 kwietnia 2017 r. Kolistyna (produkt Colistin TZF) oraz dornaza alfa (produkt Pulmozyme) są dostępne jest za odpłatnością ryczałtową dla pacjentów.

Tabela 13. Status refundacyjny produktów leczniczych zawierających kolistynę w na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 26 kwietnia 2017 r.

Nazwa, postać i dawka leku, kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty
Colistin TZF, liofilizat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji i inhalacji, 1000000 IU, 20 fiol., 5909990366514	106.0, Antybiotyki peptydowe - kolistyna	280,8	294,84	314,71	314,71	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	3,2

\*aktualnie oceniane wskazanie

Tabela 5. Status refundacyjny produktów leczniczych zawierających dornazę alfa w na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 26 kwietnia 2017 r.

Nazwa, postać i dawka leku, kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenie -
Pulmozyme, roztwór do nebulizacji, 1 mg/ml, 30 amp.a 2,5 ml, 5909990375813	205.2, Leki mukolityczne - dornaza alfa	2381,4	2500,47	2560,23	2560,23	Mukowiscydoza	pierwotna dyskineza rzęsek	ryczałt	3,2

#### 4.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Otrzymano dane NFZ (pismo znak: DGL.036.32.2017 2017.23015.MB z 27.04.2017 r.) dotyczące wydatków na finansowanie produktów Colistin TZF oraz Pulmozyme ze środków publicznych w Polsce w rozpoznaniach określonych następującymi kodami ICD-10:

- G24.9 Dystonia, nieokreślona; Dyskinezja BNO (bliżej nieokreślona);
- J98 - Inne zespoły zaburzeń oddychania;
- J98.0 - Choroby oskrzela niesklasyfikowane gdzie indziej: Kamica oskrzelowa; Oskrzela:Zwapnienie, Zwężenie, Owrzodzenie, Tchawicy i oskrzeli: Zapadnięcie się światła; Dyskineza;
- J98.8 - Inne określone choroby układu oddechowego;
- J98.9 - Choroba układu oddechowego, nieokreślona.

Zgodnie z danymi otrzymanymi od NFZ, produkty lecznicze Colistin TZF (colitimetatum natricum) oraz Pulmozyme (dornasum alfa) we wskazaniach określonych powyższymi kodami ICD-10, były stosowane przez 57 i 121 pacjentów w 2015 r. oraz 80 i 141 pacjentów w 2016 r. Koszty refundacji produktów Colistin TZF (colitimetatum natricum) oraz Pulmozyme (dornasum alfa) wynosiły ok. 396 329 PLN i 4 009 423 PLN w 2015 r. oraz 493 751,09 PLN i 4 116 818,30 PLN w 2016 r.

Uwaga analityka: Wskazanie oraz przypisane im kody ICD-10 uzyskano na podstawie przeglądu literatury, przy czym należy mieć na uwadze trudności związane ze ścisłym przypisaniem kodu ICD-10 do ocenianego wskazania tj. pierwotna dyskineza rzęsek. Kody ICD-10 wyselekcjonowano na podstawie klasyfikacji ICD-10: Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych – X Rewizja, Tom I, wydanie 2008. [https://www.csioz.gov.pl/fileadmin/user\\_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi\\_56a8f5a554a18.pdf](https://www.csioz.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf) .

Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia, oszacowane wartości, tj liczba pacjentów oraz kwota refundacji, wiążą się z dużą niepewnością, szczególnie ze względu na brak bezpośrednio przypisanego kodu ICD-10 dla wskazania pierwotna dyskineza rzęsek.

**Tabela 14. Liczba pacjentów stosujących substancje czynne kolistyna, dornaza alfa oraz koszty ich finansowania (w podziale na wskazania) w ramach refundacji aptecznej we wszystkich refundowanych wskazaniach w latach 2014-2016.**

substancja czynna	kod EAN	rozpoznanie główne	2015		2016		2017	
			liczba nr PESEL	kwota refundacji	liczba nr PESEL	kwota refundacji	liczba nr PESEL	kwota refundacji
Colitimetatum Natricum	5909990375813	G24.9 Dystonia, nieokreślona; <u>Dyskinezja BNO</u> (bliżej nieokreślona)	0	-	1	5 295,67	1	1 869,06
		J98 - Inne zespoły zaburzeń oddychania	22	168 084,41	32	176 853,54	10	25 232,31
		J98.0 - Choroby oskrzela niesklasyfikowane gdzie indziej: Kamica oskrzelowa; Oskrzela:Zwapnienie, Zwężenie, Owrzodzenie, Tchawicy i oskrzeli: Zapadnięcie się światła; <u>Dyskineza</u>	8	16 430,82	12	88 601,60	7	11 214,36
		J98.8 - Inne określone choroby układu oddechowego	26	211 669,32	32	220 508,20	10	27 412,88
		J98.9 - Choroba układu oddechowego, nieokreślona	1	144,13	3	2 492,08	1	934,53
<b>SUMA</b>			<b>57</b>	<b>396 328,68 PLN</b>	<b>80</b>	<b>493 751,09 PLN</b>	<b>29</b>	<b>66 663,14 PLN</b>
Dornasum alfa	5909990366514	G24.9 Dystonia, nieokreślona; <u>Dyskinezja BNO</u> (bliżej nieokreślona)	1	12 785,15	6	178 992,10	6	46 026,54
		J98 - Inne zespoły zaburzeń oddychania	50	1 508 647,70	55	1 549 560,18	33	324 742,81
		J98.0 - Choroby oskrzela niesklasyfikowane gdzie indziej: Kamica oskrzelowa; Oskrzela:Zwapnienie, Zwężenie, Owrzodzenie, Tchawicy i oskrzeli: Zapadnięcie	6	332 413,90	8	291 501,42	3	48 583,57

		się światła; Dyskineza						
		J98.8 - Inne określone choroby układu oddechowego	63	2 124 891,93	68	1 981 698,25	41	342 642,02
		J98.9 - Choroba układu oddechowego, nieokreślona	1	30 684,36	4	115 066,35	2	20 456,24
<b>SUMA</b>			<b>121</b>	<b>4 009 423,04 PLN</b>	<b>141</b>	<b>4 116 818,30 PLN</b>	<b>88</b>	<b>782 451,18 PLN</b>

## 5. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

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 1.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące cyklicznego przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych substancji czynnych we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dostępnych w ramach wykazu: A1. Niniejsze opracowanie dotyczy substancji czynnych kolistyna i dornaza alfa w leczeniu pierwotnej dyskinezy rzęsek.

### Dodatkowe informacje:

Kolistyna, dornaza alfa w ocenianym wskazaniu były już przedmiotem oceny Agencji, raport nr: AOTMiT-OT-434-4/2015, „Colistin TZF (colistinum), Pulmozyme (dornasum alfa) we wskazaniu: pierwotna dyskineza rzęsek”, Warszawa, maja 2015. Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację powyższego 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 wielośrodkowym 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).

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 wydzielin 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 wydechu 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 (colistimethatum natricum) – 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 mukowistydiozie).

### Alternatywne technologie medyczne

#### Kolistyna

Na podstawie analizy odnalezionych doniesień naukowych oraz otrzymanych opinii eksperckich, podstawowe technologie alternatywne dla kolistyny w leczeniu pierwotnej dyskinezy rzęsek stanowić mogą inne antybiotyki podawane drogą wziewną, w tym przede wszystkim tobramycyna stosowana rutynowo w terapii mukowiscydozy, u pacjentów z kolonizacją *Pseudomonas aeruginosa*.

Tobramycyna (produkt leczniczy Bramitob, roztwór do nebulizacji, 300 mg/4 ml) jest obecnie refundowana ramach programu lekowego: B.27 Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E 84). Tobramycyna nie jest dostępna w ramach refundacji aptecznej<sup>3</sup>.

#### Dornaza alfa

Na podstawie analizy odnalezionych doniesień naukowych oraz otrzymanych opinii eksperckich (w tym również opinii otrzymanej w ramach poprzedniego opracowania tj. AOTMiT-OT-434-4/2015) obecnie brak jest alternatywnych technologii medycznych o zbliżonym mechanizmie działania mogących stanowić technologie alternatywne dla dornazy alfa.

### Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono wysokiej jakości opracowań wtórnych (metaanaliz, przeglądów systematycznych) ani badań pierwotnych dotyczących stosowania kolistyny oraz dornazy alfa we wskazaniu pierwotna dyskineza rzęsek.

Wyniki analizy skuteczności na podstawie poprzedniego opracowania Agencji nr: AOTMiT-OT-434-4/2015, „Colistin TZF (colistinum), Pulmozyme (dornasum alfa) we wskazaniu: pierwotna dyskineza rzęsek”, Warszawa, 20 maja 2015 r.

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 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,

<sup>3</sup> Na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

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 na podstawie ChPL**

Colistin TZF (colistimethatum natricum)

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.

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 płwociny.

### **Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce**

Otrzymano dane NFZ dotyczące wydatków na finansowanie produktów Colistin TZF oraz Pulmozyme ze środków publicznych w Polsce w rozpoznaniach określonych następującymi kodami ICD-10:

- G24.9 Dystonia, nieokreślona; Dyskinezia BNO (bliżej nieokreślona);
- J98 - Inne zespoły zaburzeń oddychania;
- J98.0 - Choroby oskrzela niesklasyfikowane gdzie indziej: Kamica oskrzelowa; Oskrzela:Zwapnienie, Zwężenie, Owrzodzenie, Tchawicy i oskrzeli: Zapadnięcie się światła; Dyskineza;
- J98.8 - Inne określone choroby układu oddechowego;
- J98.9 - Choroba układu oddechowego, nieokreślona.

Zgodnie z danymi otrzymanymi od NFZ, produkty lecznicze Colistin TZF (colitimetatum natricum) oraz Pulmozyme (dornasum alfa) we wskazaniach określonych powyższymi kodami ICD-10, były stosowane przez 57 i 121 pacjentów w 2015 r. oraz 80 i 141 pacjentów w 2016 r. Koszty refundacji produktów Colistin TZF (colitimetatum natricum) oraz Pulmozyme (dornasum alfa) wynosiły ok. 396 329 PLN i 4 009 423 PLN w 2015 r. oraz 493 751,09 PLN i 4 116 818,30 PLN w 2016 r.

Uwaga analityka: Wskazanie oraz przypisane im kody ICD-10 uzyskano na podstawie przeglądu literatury, przy czym należy mieć na uwadze trudności związane ze ścisłym przypisaniem kodu ICD-10 do ocenianego wskazania tj. pierwotna dyskineza rzęsek. Kody ICD-10 wyselekcjonowano na podstawie klasyfikacji ICD-10: Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych – X Rewizja, Tom I, wydanie 2008.

Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia, oszacowane wartości, tj liczba pacjentów oraz kwota refundacji, wiążą się z dużą niepewnością, szczególnie ze względu na brak bezpośrednio przypisanego kodu ICD-10 dla wskazania pierwotna dyskineza rzęsek.

### **Podsumowanie rekomendacji klinicznych**

W ramach aktualizacji wyszukiwania rekomendacji dla wskazania pierwotna dyskineza rzęsek odnaleziono 2 opracowania wytycznych, Shapiro 2016 oraz Polineni 2015. Wytyczne te podkreślają, iż z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych na populacji chorych z PCD, rekomendacje oparte są na dowodach o bardzo niskiej wiarygodności, bądź są ekstrapolowane z wytycznych dotyczących leczenia mukowiscydozy lub rozstrzenia oskrzeli niezwiązanego z mukowiscydozą. Kolistyna i dornaza alfa nie są wymieniane w standardowej (rutynowej) terapii pacjentów z PCD. Wytyczne podkreślają konieczność prowadzenia dalszych badań w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kolistyny dornazy w leczeniu PCD. Wytyczne wskazują na możliwość rozważenia leczenia z zastosowaniem kolistyny i dornazy alfa u wybranych pacjentów.

### Kolistyna

Wytyczne (Shapiro 2016, Polineni 2015) wskazują na zastosowanie kolistyny u wybranych pacjentów z PCD, zwłaszcza w przypadku stwierdzenia zakażenia *Pseudomonas aeruginosa*.

### Dornaza alfa

Wytyczne Shapiro 2016 wskazują, iż dornaza alfa może być stosowana u wybranych pacjentów z PCD z zachowaniem ostrożności oraz monitorowaniem objawów niepożądanych. Natomiast w wytycznych Polineni 2015 dornaza alfa wymieniana jest wśród terapii niezalecanych w rutynowym leczeniu PCD. Oba odnalezione dokumenty wskazują na brak badań w zakresie jej skuteczności w leczeniu pacjentów z PCD oraz na konieczność ich prowadzenia zwłaszcza w populacji pediatrycznej.

## 6. Źródła

- Antczak 2010** pod red Antczak A: Wie ka interna. Pulmonologia, cz. I i cz. II, Medical Tribune Polska, 2010
- Bestcilia** Witt M, Ziętkiewicz E., Mazurek H, Pogorzelski A. CZYM JEST PCD? Broszura informacyjna dla pacjentów. Program Bestcilia. [http://www.bestcilia.eu/what-is-pcd/PCD-Brochure\\_Poland.pdf](http://www.bestcilia.eu/what-is-pcd/PCD-Brochure_Poland.pdf) (data dostępu: 11.05.2015 r.)
- ChPL Colistin TZF** Charakterystyka produktu leczniczego Colistin TZF
- ChPL Pulmozyme** Charakterystyka produktu leczniczego Pulmozyme
- Cichocka-Jarosz 2012** Cichocka-Jarosz E. Pierwotna dyskineza rzęsek. Klinika Pediatryczna. Choroby Małych Dzieci, 2012 Vol.20 No 2.
- Polineni 2016** Polineni D, Davis SD, Dell SD. Treatment recommendations in Primary Ciliary Dyskinesia. Paediatr Respir Rev. 2016 Mar;18:39-45.
- Raczkowska-Łabuda 2014** Raczkowska-Łabuda K, Niemczyk E, Zawadzka-Głós L. Pierwotna dyskineza rzęsek z perspektywy otolaryngologa dziecięcego. Nowa Pediatria 3/2014
- Shapiro 2016** Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, Davis SD, Sagel SD, Dell SD, Rosenfeld M, Olivier KN, Milla C, Daniel SJ, Kimple AJ, Manion M, Knowles MR, Leigh MW; Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. Pediatr Pulmonol. 2016 Feb;51(2):115-32.
- Zawadzka-Krajewska 2011** Zawadzka-Krajewska A.: Pierwotna dyskineza rzęsek czy astma?, Alergia, 2011, 1: 38-39

## 7. Załączniki

### 7.1. Poprzednie opracowania

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację następujących dokumentów:

- AOTMiT-OT-434-4/2015, „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, Warszawa, 20 maja 2015 r.

### 7.2. Strategie wyszukiwania Agencji

MEDLINE 19.04.2017

ID	Kwerenda	Trafienia
#25	Search (((((((colistimethate) OR "colistinmethanesulfonic acid" [Supplementary Concept]) OR ((colistimethat* or colistimethate sodium or colistin sodium methanesulfonate or colistimethate, disodium salt)))) OR (((("Colistin"[Mesh]) OR colistin*) OR (Colistin OR Colisticin OR Polymyxin E OR Colimycin OR Coly-Mycin OR Totazina)))) AND (((((((("Ciliary Motility Disorders"[Mesh] OR "Kartagener Syndrome"[Mesh])) OR Ciliary Motility Disorders) OR ((Disorder* AND Ciliary Motility))) OR ((Immotile Cilia AND Syndrome*))) OR ((Ciliary AND Dyskinesia*)) OR ((Syndrom* AND Kartagener*)) OR Kartagener Syndrome) OR Primary Ciliary Dyskinesia) OR ((Ciliary Dyskinesia AND Primary))) OR (Kartagener* Triad OR Siewert Syndrom* OR Polynesian Bronchiectases OR Polynesian Bronchiectasis OR Dextrocardia, Bronchiectasis, and Sinusitis OR Ciliary Dyskinesia, Primary, 1 OR Ciliary Dyskinesia, Primary, 1, With Or Without Situs Inversus OR Ciliary Dyskinesia, Primary))) Filters: Publication date from 2015/04/01	1
#24	Search (((((((("Ciliary Motility Disorders"[Mesh] OR "Kartagener Syndrome"[Mesh])) OR Ciliary Motility Disorders) OR ((Disorder* AND Ciliary Motility))) OR ((Immotile Cilia AND Syndrome*))) OR ((Ciliary AND Dyskinesia*)) OR ((Syndrom* AND Kartagener*)) OR Kartagener Syndrome) OR Primary Ciliary Dyskinesia) OR ((Ciliary Dyskinesia AND Primary))) OR (Kartagener* Triad OR Siewert Syndrom* OR Polynesian Bronchiectases OR Polynesian Bronchiectasis OR Dextrocardia, Bronchiectasis, and Sinusitis OR Ciliary Dyskinesia, Primary, 1 OR Ciliary Dyskinesia, Primary, 1, With Or Without Situs Inversus OR Ciliary Dyskinesia, Primary))) AND (((dornase alfa[MeSH Terms]) OR "dornase alfa" [Supplementary Concept]) OR dornas*) OR dornase alfa) OR (dornase alpha OR recombinant human DNase OR rhDNase OR Pulmozyme)) Filters: Publication date from 2015/04/01	0
#23	Search (((dornase alfa[MeSH Terms]) OR "dornase alfa" [Supplementary Concept]) OR dornas*) OR dornase alfa) OR (dornase alpha OR recombinant human DNase OR rhDNase OR Pulmozyme)	518
#22	Search dornase alpha OR recombinant human DNase OR rhDNase OR Pulmozyme	451
#21	Search dornase alfa	172
#20	Search dornas*	268
#19	Search "dornase alfa" [Supplementary Concept]	39
#18	Search dornase alfa[MeSH Terms]	0
#17	Search (((((((colistimethate) OR "colistinmethanesulfonic acid" [Supplementary Concept]) OR ((colistimethat* or colistimethate sodium or colistin sodium methanesulfonate or colistimethate, disodium salt)))) OR (((("Colistin"[Mesh]) OR colistin*) OR (Colistin OR Colisticin OR Polymyxin E OR Colimycin OR Coly-Mycin OR Totazina))))	5366
#16	Search ((colistimethate) OR "colistinmethanesulfonic acid" [Supplementary Concept]) OR ((colistimethat* or colistimethate sodium or colistin sodium methanesulfonate or colistimethate, disodium salt))	272
#15	Search (((("Colistin"[Mesh]) OR colistin*) OR (Colistin OR Colisticin OR Polymyxin E OR Colimycin OR Coly-Mycin OR Totazina)	5329
#14	Search Colistin OR Colisticin OR Polymyxin E OR Colimycin OR Coly-Mycin OR Totazina	5274
#13	Search colistin*	5212
#12	Search "Colistin"[Mesh]	3096
#11	Search (((((((("Ciliary Motility Disorders"[Mesh] OR "Kartagener Syndrome"[Mesh])) OR Ciliary Motility Disorders) OR ((Disorder* AND Ciliary Motility))) OR ((Immotile Cilia AND Syndrome*))) OR ((Ciliary AND Dyskinesia*)) OR ((Syndrom* AND Kartagener*)) OR Kartagener Syndrome) OR Primary Ciliary Dyskinesia) OR ((Ciliary Dyskinesia AND Primary))) OR (Kartagener* Triad OR Siewert Syndrom* OR Polynesian Bronchiectases OR Polynesian Bronchiectasis OR Dextrocardia, Bronchiectasis, and Sinusitis OR Ciliary Dyskinesia, Primary, 1 OR Ciliary Dyskinesia, Primary, 1, With Or Without Situs Inversus OR Ciliary Dyskinesia, Primary)	6253
#10	Search Kartagener* Triad OR Siewert Syndrom* OR Polynesian Bronchiectases OR Polynesian Bronchiectasis OR Dextrocardia, Bronchiectasis, and Sinusitis OR Ciliary Dyskinesia, Primary, 1 OR Ciliary Dyskinesia, Primary, 1, With Or Without Situs Inversus OR Ciliary Dyskinesia, Primary	5499

#9	Search (Ciliary Dyskinesia AND Primary)	1126
#8	Search Primary Ciliary Dyskinesia	2413
#7	Search Kartagener Syndrome	1275
#6	Search (Syndrom* AND Kartagener*)	1350
#5	Search (Ciliary AND Dyskinesia*)	1147
#4	Search (Immotile Cilia AND Syndrome*)	327
#3	Search (Disorder* AND Ciliary Motility)	1024
#2	Search Ciliary Motility Disorders	2075
#1	Search ("Ciliary Motility Disorders"[Mesh] OR "Kartagener Syndrome"[Mesh])	2039

## EMBASE 19.04.2017

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp ciliary dyskinesia/	2021
2	ciliary immotility.af.	15
3	ciliary dyskinesia.af.	2298
4	ciliostasis.af.	69
5	congenital ciliary immotility.af.	0
6	dyskinesia,ciliary.af.	3
7	immobile cilia syndrome.af.	3
8	immotile cilia syndrome.af.	247
9	primary ciliary dyskinesia.af.	1582
10	exp Kartagener syndrome/	968
11	Kartagener syndrome.af.	991
12	zivert syndrome.af.	0
13	Primary ciliary dyskinesia.af.	1582
14	(primary and ciliary and dyskinesia).af.	1712
15	(Kartagener and syndrome).af.	997
16	(immotile and ciliary and syndrome).af.	183
17	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	2934
18	exp colistin/	10835
19	colistin.af.	11221
20	belcomycin.af.	0
21	colicort.af.	6
22	colimycine.af.	59
23	colisitn.af.	13
24	colistine.af.	79
25	colomycin.af.	117
26	coly mycin.af.	45
27	colymicin.af.	5
28	colymycin.af.	33
29	multimycin.af.	0
30	polymyxin e.af.	278
31	exp colistimethate/	940
32	(colimycin methane sulfonate or colimycin methanesulfonate or colimycin methansulfonate or coliracin or colistimethane sodium or colistimethate sodium or colistin mesylate or colistin methane sulfonate or colistin methanesulfonate or colistin methanesulphonate or colistin sodium methanesulfonate or colistin sulphomethane or colistine methane sulfonate or colistine methanesulfonate or colobreathe or coly mycin injectable or coly mycin m or colymycin injectable or methacolimycin or promixin or sodium colistimethate).af.	310
33	"colistimethat*".af.	951
34	18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33	11571
35	17 and 34	24
36	exp dornase alfa/	1504
37	dornase alfa.af.	1530
38	domase alfa.af.	2
39	dornase alpha.af.	122
40	pulmozyme.af.	526
41	recombinant deoxyr bonuclease.af.	55
42	dornase.af.	1564
43	33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39	1619
44	17 and 40	28
45	limit 34 to yr="2015 -Current"	12
46	limit 44 to yr="2015 -Current"	5

## Cochrane 19.04.2017

ID	Kwerenda	Trafienia
#1	MeSH descriptor: [Kartagener Syndrome] explode all trees	8
#2	MeSH descriptor: [Ciliary Motility Disorders] explode all trees	16

#3	Kartagener syndrome (Word variations have been searched)	44
#4	immotile ciliary syndrome (Word variations have been searched)	2
#5	Primary ciliary dyskinesia (Word variations have been searched)	69
#6	"ciliostasis" (Word variations have been searched)	1
#7	ciliary dyskinesia (Word variations have been searched)	71
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	84
#9	MeSH descriptor: [Colistin] explode all trees	120
#10	"colistin" (Word variations have been searched)	355
#11	"colistin sulfate" (Word variations have been searched)	20
#12	#9 or #10 or #11	355
#13	#8 and #12 Publication Year from 2015	4
#14	"dornase alfa" (Word variations have been searched)	107
#15	"dornase alpha" (Word variations have been searched)	23
#16	"dornase" (Word variations have been searched)	123
#17	"dornase α" (Word variations have been searched)	0
#18	"dornase" (Word variations have been searched)	123
#19	"Pulmozyme" (Word variations have been searched)	46
#20	#14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 (Word variations have been searched)	148
#21	#20 and #8 Publication Year from 2015	0

### 7.3. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Alanin MC, Aanaes K, Høby N, Pressler T, Skov M, Nielsen KG, Johansen HK, von Buchwald C. Sinus surgery can improve quality of life, lung infections, and lung function in patients with primary ciliary dyskinesia. <i>Int Forum Allergy Rhinol.</i> 2017 Mar;7(3):240-247.	Brak wyn ków w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kolistyny oraz dornazy alfa w ocenianym wskazaniu.
Spencer S, Felix LM, Milan SJ, Normansell R, Goeminne PC, Chalmers JD. Oral versus inhaled antibiotics for non-cystic fibrosis bronchiectasis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2017.	Dostępny jedynie protokół przeglądu. Brak wyników w zakresie ocenianej populacji.
Hnin K, Nguyen C, Carson K, V, Evans DJ, Greenstone M, Smith BJ. Prolonged antibiotics for non-cystic fibrosis bronchiectasis in children and adults. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2015.	Brak wyn ków w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kolistyny oraz dornazy alfa w ocenianym wskazaniu.
Alanin MC. A longitudinal study of lung bacterial pathogens in patients with primary ciliary dyskinesia. <i>Clinical Microbiology and Infection</i> 2015;21:1093.	Brak wyn ków w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kolistyny oraz dornazy alfa w ocenianym wskazaniu.
Amalakuhan B. Update in bronchiectasis 2014. <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> 2015;192:1155-61.	Brak wyników w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kolistyny oraz dornazy alfa w ocenianym wskazaniu. Ekspercki artykuł przeglądowy.
Daniels MLA. Genetics, diagnosis and future treatment strategies for primary ciliary dyskinesia. <i>Expert Opinion on Orphan Drugs</i> 2015;3:31-44.	Ekspercki artykuł przeglądowy.