



**QUINSAIR® (LEWOFLOKSACYNA, ROZTWÓR DO NEBULIZACJI)
W LECZENIU PRZEWLEKŁYCH ZAKAŻEŃ PŁUC
WYWOŁANYCH PRZEZ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*
U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z MUKOWISCYDOZĄ,
U KTÓRYCH WYSTĄPIŁA NIETOLERANCJA LUB BRAK POPRAWY
LUB STABILIZACJI KLINICZNEJ
W WYNIKU TERAPII KOLISTYNĄ I TOBRAMYCYNĄ**

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, wrzesień 2019

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

<p>Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa os. Mozarta 1/29, 31-232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792</p>		
<p>Autorzy analizy problemu decyzyjnego</p>	<p>Imię i nazwisko (inicjały)</p>	<p>Stanowisko</p>	<p>Wkład pracy</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>Chiesi Poland Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 134 02-305 Warszawa</p>		
<p>Konflikt interesów</p>	<p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów</p>		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 2012 ROKU.....	5
STRESZCZENIE	6
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	10
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM	11
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA.....	12
2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA ZAKAŻEŃ PŁUC <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> U PACJENTÓW Z MUKOWISCYDOŻĄ	13
2.3. ROZPOZNANIE ZAKAŻEŃ PŁUC <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> U PACJENTÓW Z MUKOWISCYDOŻĄ	14
2.4. OBRAZ KLINICZNY I PRZEBIEG NATURALNY ZAKAŻEŃ PŁUC <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> U PACJENTÓW Z MUKOWISCYDOŻĄ	15
2.5. POWIKŁANIA I ROKOWANIE W MUKOWISCYDOZIE, Z UWZGLĘDNINIEM ZAKAŻEŃ PŁUC <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> ...	17
2.6. EPIDEMIOLOGIA ZAKAŻEŃ PŁUC <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> U PACJENTÓW Z MUKOWISCYDOŻĄ I OBCIĄŻENIE CHOROBA	20
2.7. AKTUALNE POSTĘPOWANIE MEDYCZNE W LECZENIU ZAKAŻEŃ PŁUC <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> U PACJENTÓW Z MUKOWISCYDOŻĄ	28
2.8. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i>)	34
2.9. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z MUKOWISCYDOŻĄ I ZAKAŻENIEM PŁUC WYWOŁANYM PRZEZ <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i>	40
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA.....	42
4. KOMPATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	47
4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH) STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	47
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	51
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU PACJENTÓW Z MUKOWISCYDOŻĄ	52
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA I KOMPATOR W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI	52
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA I KOMPATOR W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	53
7. BIBLIOGRAFIA.....	57
8. SPIS TABEL I RYSUNKÓW.....	62
Spis tabel	62
Spis rysunków.....	62
9. ANEKS	63
9.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO QUINSAIR® I KOMPATORA.....	63
9.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA MUKOWISCYDOZY - DZIEDZICZENIE	70
9.3. DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA MUKOWISCYDOZY	70
9.4. OBJAWY I PRZEBIEG NATURALNY MUKOWISCYDOZY	72
9.5. POWIKŁANIA I ROKOWANIE W MUKOWISCYDOZIE – DODATKOWE DANE	73
9.6. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE, EKONOMICZNE ORAZ JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW Z MUKOWISCYDOŻĄ.....	74
9.7. MONITOROWANIE PRZEBIEGU MUKOWISCYDOZY	77
9.8. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”.....	79

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> ; Wskaźnik masy ciała
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CF	ang. <i>Cystic Fibrosis</i> ; Mukowiscydoza
CFQ-R	ang. <i>Cystic Fibrosis Quality of Life Questionnaire-Revised</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia chorych na mukowiscydozę
CFRD	ang. <i>Cystic Fibrosis Related Diabetes</i> ; Cukrzyca uwarunkowana mukowiscydozą
CFTR	ang. <i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gene</i> ; Gen kodujący białko CFTR znajdujący się na długim ramieniu chromosomu 7.
CFTR	ang. <i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Protein</i> ; Białko tworzące kanał chlorkowy w błonie komórkowej, kodowane przez gen <i>CFTR</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
Cl⁻	Aniony chlorkowe
COMP	ang. <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i> ; Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych
DPI	ang. <i>Dry-powder inhaler</i> ; Inhalator suchego proszku
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EKG	Elektrokardiografia (badanie elektrokardiograficzne)
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EQ-5D	ang. <i>Euro-Quality of Life Questionnaire</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia
FEF₂₅₋₇₅	Natężony przepływ wydechowy pomiędzy 25% i 75% FVC
FEV₁	ang. <i>Forced Expiratory Volume In 1 Second</i> ; Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
FEV₁%	ang. <i>Percent Predicted Forced Expiratory Volume In 1 Second</i> ; Natężona objętość wydechowa pierwszo sekundowa wyrażona jako % wartości należnej
FVC	ang. <i>Forced Vital Capacity</i> ; Natężona pojemność życiowa płuc
G-Ba	niem. <i>Der Gemeinsamer Bundesausschuss</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10
IRT	Immunoreaktywny trypsynogen
IU	ang. <i>International unit</i> ; Jednostka międzynarodowa (j.m.);

Quinsair® (lewofloksacyna, roztwór do nebulizacji) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
MRSA	ang. <i>Methicilin-Resistant Staphylococcus aureus</i> ; Oporny na metycylinę gronkowiec złocisty
NaCl	Chlorek sodu (0,9% roztwór chlorku sodu to sól fizjologiczna)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	ang. <i>National Health System</i> ; Narodowa Służba Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NTM	ang. <i>Nontuberculous mycobacteria</i> ; Prątki niegruźlicze
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik
RTG	Rentgenografia
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Agencja Oceny Technologii Medycznych
USG	Ultrasonografia (badanie ultrasonograficzne)

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [76]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

STRESZCZENIE

Cel analizy

Przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do zastosowania lewofloksacyny (produkt leczniczy Quinsair®; roztwór do nebulizacji 240 mg) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja lub brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Quinsair® (lewofloksacyna) w analizowanym wskazaniu, w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego „Leczenie lewofloksacyną przewlekłych zakażeń płuc spowodowanych *Pseudomonas aeruginosa* u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E 84)” [1].

Podsumowanie schematu PICO

Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) określony w ramach niniejszej Analizy Problemu Decyzyjnego obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią dorośli chorzy na mukowiscydozę, z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa*, u których wystąpiła nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną;

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podanie lewofloksacyny w postaci roztworu do nebulizacji (produkt leczniczy Quinsair®) 2 razy na dobę w dawce 240 mg, w cyklach składających się z 28 dni aktywnego leczenia i 28 dni przerwy w terapii, zgodnie z zapisem w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [2];

(C) komparator (interwencję alternatywną stosowaną w analizowanym wskazaniu), którą stanowi podanie placebo (brak antybiotykoterapii w formie wziewnej) lub aztreonam;

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej (funkcja płuc oceniana na podstawie zmiany wartości: natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej [FEV₁]; FEV₁ wyrażonej jako % wartości należnej [FEV₁%], natężonej pojemności życiowej [FVC], natężonego przepływu wydechowego pomiędzy 25% i 75% FVC [FEF₂₅₋₇₅]; ryzyko zaostrzenia objawów płucnych, czas do wystąpienia i/lub czas trwania zaostrzenia objawów płucnych; ryzyko dodatkowej antybiotykoterapii/hospitalizacji z powodu zaostrzenia objawów płucnych; czas do konieczności zastosowania i/lub czas trwania dodatkowej antybiotykoterapii przeciwko *Pseudomonas aeruginosa*; zmiana stężenia *Pseudomonas aeruginosa* w płwocinie; ocena mikrobiologiczna posiewów z dróg oddechowych/płwociny wraz z oceną wrażliwości na antybiotyki wyizolowanych bakterii, ocena stosowania się do zaleceń terapii, obciążenia terapią; wskaźnik oczyszczania płuc [LCI] zmiana jakości życia) **oraz z zakresu bezpieczeństwa** (ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek działań/zdarzeń niepożądanych; ciężkich działań/zdarzeń niepożądanych; działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem; wycofania z badania z powodu działań/zdarzeń niepożądanych, zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych).

Wnioski dotyczące aspektów kliniczno-epidemiologicznych Analizy Problemu Decyzyjnego

Mukowiscydoza jest uwarunkowaną genetycznie chorobą, przejawiającą się ogólnoustrojowym, przewlekłym przebiegiem i zróżnicowanymi objawami klinicznymi, wraz z chronicznymi i postępującymi schorzeniami współistniejącymi, prowadzącymi ostatecznie do przedwczesnego zgonu [3], [4]. U podstaw mukowiscydozy leży mutacja genu *CFTR* (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), której konsekwencją jest zaburzenie transportu jonów chloru przez błony komórkowe oraz zwiększenie absorpcji jonów sodu i wody. Powoduje to zagęszczenie oraz zwiększenie lepkości wydzieliny, prowadzące do zaburzenia drożności, przewlekłego stanu zapalnego i destrukcji przewodów wyprowadzających gruczołów zewnątrzwydzielniczych, głównie w przewodzie pokarmowym oraz w układzie oddechowym, co sprzyja częstym zakażeniom wirusowym lub bakteryjnym (w tym zakażeniom *Pseudomonas aeruginosa*) [3], [4], [13].

Quinsair® (lewofloksacyna, roztwór do nebulizacji) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Pomimo, że mukowiscydoza uchodzi za najczęstszą autosomalną, recesywną chorobę występującą w populacji kaukaskiej [8], to na podstawie powyższych danych, jak również chorobowości ogólnej przedstawionej na portalu Orphanet (0,1-0,9/10 000 osób) [34] oraz chorobowości w Europie (0,737/10 000) [33] **spełnia ona kryteria definicji choroby rzadkiej. Na podstawie danych epidemiologicznych można oszacować, że liczba dorosłych pacjentów z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa*, u których wystąpiła nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną, kwalifikujących się do leczenia lewofloksacyną w postaci roztworu do nebulizacji wynosi w Polsce zaledwie kilkanaście osób, co oznacza, że analizowane schorzenie można uznać za chorobę ultraradką, zgodnie z definicją przedstawioną w Zarządzeniu nr 17/2007 Prezesa NFZ [101].**

Główną przyczyną zgonu chorych na mukowiscydozę jest postępująca utrata funkcji płuc, przechodząca w skrajną niewydolność oddechową w wyniku schorzeń pierwotnie związanych z zaleganiem w drogach oddechowych gęstej, trudnej do usunięcia śluzowej wydzieliny. Przebieg choroby i rokowanie pogarszają infekcje *Pseudomonas aeruginosa* – pałeczką ropy błękitnej [8]. Zakażenia *Pseudomonas aeruginosa* dominują u pacjentów w drugiej dekadzie życia – szacuje się, że nawet 80% dorosłych pacjentów z mukowiscydozą jest zakażonych tą bakterią [3], [4], [6]. Zakażenia mogą przejść w formę przewlekłą, definiowaną najczęściej jako obecność powyżej 50% posiewów dodatnich wykonanych w ciągu ostatniego roku (przy ocenie min. 4 posiewów/rok) [3], [4]. W początkowej fazie infekcji następuje kolonizacja dróg oddechowych szczepami bez otoczki śluzowej, a wraz z postępem choroby obserwuje się konwersję do szczepów śluzowych [6]. Zakażenia *Pseudomonas aeruginosa*, a w szczególności w postaci śluzowej, powodują szybszą progresję zmian oskrzelowo-płucnych, zwiększenie częstości oraz ciężkości zaostrzeń choroby oskrzelowo-płucnej, obniżenie parametrów rozwoju fizycznego i w efekcie krótsze przeżycie [6], [22], [23], [24], [25], [20]. Szybkie pogarszanie funkcji płuc prowadzące do niewydolności oddechowej, w przebiegu przewlekłego zakażenia płuc *Pseudomonas aeruginosa*, stanowi według eksperta najbardziej uciążliwy objaw dla pacjentów z mukowiscydozą [21].

Stosowanie antybiotyków w formie wziewnej stanowi od lat standard w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa*, ponieważ zapewnia wysokie lokalne stężenie leku przy jednoczesnej minimalizacji ekspozycji ogólnoustrojowej [65]. Zgodnie ze zidentyfikowanymi wytycznymi praktyki klinicznej zarówno polskimi, jak i międzynarodowymi, w przypadku stwierdzenia przewlekłego zakażenia płuc *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, należy rozpocząć wziewną antybiotykoterapię [3], [4], [59], [60], [61], [62], [63] z zastosowaniem kolistyny [3], [4], [59], [60], [61], [62], tobramycyny [3], [4], [59], [60], [61], [62], [63] lub aztreonamu [3], [59], [60], [61], [62], [63]. **W Polsce, w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* refundowana jest kolistyna (w I linii terapii) i tobramycyna (w II linii leczenia). Tobramycyna refundowana jest jedynie u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, z nietolerancją lub opornością na kolistynę. Inny antybiotyk wziewny - aztreonam nie jest objęty programem lekowym; w ramach importu docelowego stosowany jest u 2 pacjentów. W przypadku pacjentów, u których wystąpiła nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną – występuje zatem brak lub utrudniony dostęp do refundowanej terapii wziewnej antybiotykiem III linii. Istnieje więc silna, uzasadniona potrzeba zwiększenia dostępności pacjentów do nowych, skutecznych opcji terapeutycznych, o odmiennym mechanizmie działania od leków aktualnie refundowanych, przeznaczonych dla pacjentów w analizowanym wskazaniu. Wynika to z możliwości rozwinięcia się nietolerancji lub nieskuteczności stosowanego leczenia, pojawienia się oporności bakterii na stosowane leczenie czy wysokie obciążenie leczeniem ogólnoustrojowym/hospitalizacjami w przypadku wystąpienia zaostrzeń objawów płucnych. Potrzeba lepszego dostępu do antybiotykoterapii wziewnych dla pacjentów z mukowiscydozą i zakażeniem płuc przez *Pseudomonas aeruginosa* została podkreślona w raporcie z 2019 roku pod tytułem „Opieka nad chorymi na mukowiscydozę w Polsce. Stan obecny i rekomendacje poprawy”, opracowanym przez czołowych krajowych ekspertów w leczeniu mukowiscydozy pod kierownictwem prof. dr. hab. Doroty Sands [13].**

Lewofloksacyna (produkt leczniczy Quinsair®) w postaci roztworu do nebulizacji, jest antybiotykoterapią wziewną o wysokim potencjale kilnicznym, umożliwiającym jej wdrożenie w ramach III linii leczenia przewlekłych zakażeń płuc spowodowanych

Pseudomonas aeruginosa u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą. Lewofloksacyna należy do grupy fluorochinolonów najnowszej generacji, a jej mechanizm działania, podobnie jak innych leków przeciwbakteryjnych z grupy fluorochinolonów, obejmuje hamowanie enzymów bakteryjnych – gyrazy DNA i topoiizomery IV [2], [71]. Lewofloksacyna jest dobrze poznany antybiotykiem, o szerokim spektrum działania zarówno wobec bakterii Gram (-) (w tym *Pseudomonas aeruginosa*) i Gram (+), jak też wobec licznych bakterii atypowych, a nawet beztlenowców [20], [70], [71].

Skuteczność kliniczną lewofloksacyny udowodniono w randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo [2], [72], [73]. Stosowanie analizowanej interwencji w populacji pacjentów z mukowiscydozą i przewlekłym zakażeniem płuc o etiologii *Pseudomonas aeruginosa*, leczonych wcześniej innymi antybiotykami w formie wziewnej, w porównaniu do placebo wiąże się z istotną/istotnym statystycznie:

- poprawą względną wartości FEV₁% względem stanu początkowego [2], [72], [73],
- obniżeniem koncentracji *Pseudomonas aeruginosa* w płwocinie [72], [73],
- redukcją konieczności stosowania dodatkowych leków przeciwbakteryjnych (antybiotyków) [73],

a także istotną klinicznie poprawą w zakresie objawów ze strony układu oddechowego ocenianą w kwestionariuszu do oceny jakości życia pacjentów z mukowiscydozą (CFQ-R) [73].

Wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową wskazują, że lewofloksacyna, w porównaniu do dopuszczonych do obrotu w Europie i na świecie antybiotyków w formie wziewnej, w tym aztreonamu, cechuje się podobną skutecznością w zakresie względnej i bezwzględnej poprawy FEV₁%, obniżenia koncentracji *Pseudomonas aeruginosa* w płwocinie oraz porównywalnym ryzykiem konieczności stosowania dodatkowych antybiotyków, u pacjentów z mukowiscydozą i przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa* [74].

Lewofloksacyna jest ogólnie dobrze tolerowana przez pacjentów – we wszystkich badaniach podobny odsetek pacjentów doświadczył co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego w porównaniu do placebo. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały kaszel/kaszel z odkrztuszeniem (54%), zaburzenia smaku (30%) i zmęczenie/astenia (25%) [2], [72], [73]. Ponadto, w porównaniu ze innymi antybiotykami wziewnymi refundowanymi w Polsce, stosowanymi w postaci roztworu do nebulizacji (tobramycyną, kolistyną, aztreonamem) [66], [67], [68], [69], [80], produkt leczniczy Quinsair® (lewofloksacyna) cechuje się łatwiejszym sposobem podania (2x/dobę, przez około 5 min; gotowe ampułki do użycia w inhalatorze), co może zmniejszać obciążenie pacjentów wynikające z przygotowania leku do podania, a tym samym przekładać się na lepsze przestrzeganie zaleceń terapii. Dodatkowo produkt leczniczy Quinsair® nie wymaga szczególnych warunków przechowywania, co wpływa na wygodę korzystania [2].

Ze względu na unikatowe skojarzenie skuteczności i bezpieczeństwa, lewofloksacyna stanowi ważną opcję terapeutyczną w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą.

Quinsair® (lewofloksacyna, roztwór do nebulizacji) w dniu 23 września 2009 roku otrzymał desygnację Komitetu ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej (COMP; ang. *Committee for Orphan Medicinal Products*) jako lek sierocy stosowany w leczeniu mukowiscydozy [47], jednak na prośbę producenta został wycofany z rejestru w lutym 2015 roku. **Mając na uwadze częstość występowania mukowiscydozy, niewielką liczbę pacjentów z wnioskowanej populacji, progresywny i nieuleczalny charakter choroby oraz udokumentowaną skuteczność leku, produkt leczniczy Quinsair® można określić jako preparat mający priorytetowe znaczenie w decyzjach refundacyjnych.**

Uwzględniając wytyczne praktyki klinicznej polskiej i międzynarodowej, praktykę kliniczną stosowaną w Polsce, refundowane opcje terapeutyczne, kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego oraz opinie ekspertów, na interwencje alternatywne (komparatory) do porównania z produktem leczniczym Quinsair® (lewofloksacyna w postaci roztworu do nebulizacji) stosowanym w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną **wybrano:**

Quinsair® (lewofloksacyna, roztwór do nebulizacji) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



1. placebo (brak stosowania antybiotykoterapii wziewnej), **ponieważ aktualnie w Polsce większość pacjentów z analizowanej populacji nie ma dostępu do żadnej antypseudomonalnej antybiotykoterapii wziewnej w ramach III linii leczenia oraz 2. aztreonam, z uwagi na możliwość jego finansowania w ramach importu docelowego u niektórych chorych we wnioskowanej populacji.**

Lewofloksacyna (Quinsair®; roztwór do inhalacji) otrzymał w listopadzie 2016 roku pozytywną rekomendację refundacyjną Kanadyjskiego Komitetu Ekspertów ds. Leków (CDEC) agencji CADTH w leczeniu pacjentów w wieku 18 lat lub starszych z mukowiscydozą i przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa* [89]. Szkocka agencja SMC wydała w czerwcu 2016 roku [92] pozytywną rekomendację finansową dla lewofloksacyny (Quinsair®; roztwór do nebulizacji) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, przy czym zaleciła stosowanie analizowanego leku w ramach III linii leczenia, po kolistynie (pierwszej linii) i tobramycynie (drugiej linii). W podobny sposób do finansowania ze środków publicznych preparatu Quinsair® odniosła się walijska agencja AWMSG, która zarekomendowała jego refundację w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* jedynie u dorosłych pacjentów, którzy nie reagują lub nie tolerują leczenia II linii z zastosowaniem tobramycyny [94]. Pozostałe agencje oceny technologii medycznych: polska AOTMiT [85], australijska PBAC, brytyjska NICE, francuska HAS, niemiecka G-Ba oraz szwedzka SBU nie oceniały dotychczas (sierpień 2019) zasadności finansowania lewofloksacyny w formie przeznaczonej do nebulizacji.

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do lewofloksacyny (produkt leczniczy Quinsair® 240 mg, roztwór do nebulizacji) stosowanej w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Quinsair® (lewofloksacyna 240 mg, roztwór do nebulizacji) stosowanego w analizowanym wskazaniu w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę Programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) „Leczenie lewofloksacyną przewlekłych zakażeń płuc spowodowanych *Pseudomonas aeruginosa* u świadczeniobiorców z mukowiscydozą” [1].

Analiza Problemu Decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Umożliwi to określenie najbardziej optymalnego sposobu refundacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Quinsair®.

W Analizie Problemu Decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Quinsair®, lewofloksacyna 240 mg, roztwór do nebulizacji) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych,
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących produktu leczniczego Quinsair® (lewofloksacyna 240 mg, roztwór do nebulizacji) oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu.

Quinsair® (lewofloksacyna, roztwór do nebulizacji) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Produkt leczniczy Quinsair® (lewofloksacyna 240 mg, roztwór do nebulizacji), zgodnie z danymi przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, wskazany jest w leczeniu dorosłych chorych na mukowiscydozę, z przewlekłym zapaleniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa* [2].

Populację docelową (populacja pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), zgodnie z zapisem proponowanego przez Wnioskodawcę Programu lekowego „Leczenie lewofloksacyną przewlekłych zakażeń płuc spowodowanych *Pseudomonas aeruginosa* u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E 84)” [1], zawężono względem zarejestrowanego wskazania do III linii leczenia, tj. do pacjentów, u których wystąpiła nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.

Szczegółowe omówienie kryteriów włączenia i wykluczenia z leczenia lewofloksacyną (Quinsair®, roztwór do nebulizacji) w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego zostało przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia lewofloksacyną w postaci roztworu do nebulizacji, w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego „Leczenie lewofloksacyną przewlekłych zakażeń płuc spowodowanych *Pseudomonas aeruginosa* u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E 84)”[1].

Kryteria kwalifikacji
a) wiek ≥ 18 roku życia, b) udokumentowane przewlekłe zakażenie płuc wywołane przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , c) nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej po stosowaniu kolistyny wziewnej, d) nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej po stosowaniu tobramycyny wziewnej.
Określenie czasu leczenia w programie
Leczenie należy kontynuować cyklicznie, dopóki świadczeniobiorca odnosi korzyści z włączenia lewofloksacyny do schematu leczenia.
Dawkowanie
Dawkowanie lewofloksacyny odbywa się zgodnie z zasadami określonymi w obowiązującej Charakterystyce Produktu Leczniczego Quinsair®. Zalecana dawka lewofloksacyny to 240 mg (jedna ampułka), podawana drogą wziewną dwa razy na dobę, możliwie dokładnie co 12 godzin. Lek przyjmuje się w naprzemiennych cyklach, w których po 28 dniach podawania leku następuje 28 dni przerwy w jego podawaniu.
Kryteria wykluczenia z programu
a) nadwrażliwość na lewofloksacynę, inne chinolony czy substancję pomocniczą, b) choroby ścięgien związane z podawaniem fluorochinolonów w wywiadzie, c) choroby tkanki łącznej, d) padaczka lub zaburzenia wymagające podawania leków przeciwdrgawkowych, e) ciężkie uszkodzenie nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min), f) zakażenie wirusem HIV lub przewlekłe aktywne zapalenie wątroby wtórne do zapalenia wątroby typu B i/lub C, g) krwioplucie > 60 ml na dobę w okresie 28 dni przed pierwszym podaniem lewofloksacyny; h) czynniki predysponujące do wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia aorty (dodatni wywiad rodzinny w kierunku tętniaka, wcześniejsze występowania tętniaka lub rozwarstwienia aorty, zespół Marfana, Zespół Ehlersa-Danlosa typu naczyniowego, zapalenia tętnic Takayasu, olbrzymiomórkowe zapalenie tętnic, choroba Behçeta, nadciśnienie tętnicze, miażdżyca), i) ciąża lub karmienie piersią (czasowe zawieszenie leczenia w Programie lekowym).

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Mukowiscydoza, zwana inaczej zwłóknieniem torbielowatym (CF; ang. *cystic fibrosis*) jest uwarunkowaną genetycznie chorobą, dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Przejawia się ogólnoustrojowym, przewlekłym przebiegiem i zróżnicowanymi objawami klinicznymi, wraz z chronicznymi i postępującymi schorzeniami współistniejącymi, prowadzącymi ostatecznie do przedwczesnego zgonu [3], [4]. U podstaw mukowiscydozy leży mutacja genu *CFTR* (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), prowadząca do zaburzenia produkcji, funkcji oraz transportu białka CFTR, pełniącego między innymi funkcję kanału chlorkowego w komórkach nabłonkowych gruczołów wydzielania zewnętrznego. Konsekwencją braku lub dysfunkcji białka CFTR jest zaburzenie transportu jonów chloru przez błony komórkowe oraz zwiększenie absorpcji jonów sodu i wody. Powoduje to zagęszczenie oraz zwiększenie lepkości wydzieliny, prowadzące do zaburzenia drożności, przewlekłego stanu zapalnego i destrukcji przewodów wyprowadzających gruczołów zewnątrzwydzielniczych, głównie w układzie oddechowym i w przewodzie pokarmowym (trzustce, wątrobie, pęcherzyku żółciowym, jelitach) [3], [4].

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ICD-10; ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*) [5], uwzględnia mukowiscydozę pod kodem E84, zgodnie ze szczegółową klasyfikacją zaprezentowaną w poniższej tabeli.

Tabela 2. Klasyfikacja mukowiscydozy wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 [5].

Kod ICD-10	Opis
E84	Mukowiscydoza (zwłóknienie torbielowe)
E84.0	Mukowiscydoza z objawami ze strony układu oddechowego
E84.1	Mukowiscydoza z objawami ze strony przewodu pokarmowego
E84.8	Mukowiscydoza z objawami ze strony innych narządów
E84.9	Mukowiscydoza nieokreślona

Pojedyncze, izolowane objawy u pacjentów, u których zidentyfikowano przynajmniej jedną mutację w obrębie genu *CFTR*, nie są klasyfikowane jako mukowiscydoza [4], [3], jednakże zalicza się je do grupy chorób zależnych od mutacji genu *CFTR* (ang. *CFTR-related disorders*).

O długości i jakości życia chorych na mukowiscydozę decydują przede wszystkim zmiany w układzie oddechowym i dynamika ich rozwoju. Główną przyczyną zgonu chorych na CF jest uszkodzenie płuc wtórne do przewlekłego zakażenia. Zalegający w płucach zagęszczony śluz przylega do powierzchni dróg oddechowych, upośledza klirens śluzowo-rzęskowy, prowadząc do przewlekłego stanu zapalnego i zakażenia typową dla mukowiscydozy florą patogenną: *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus*

aureus (w tym szczepy odporne na metycylinę; MRSA), jak również *Haemophilus influenzae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Burkholderia cepacia complex* czy prątkami niegruźliczymi (NTM). Zakażenie *Pseudomonas aeruginosa* (pałeczką ropy błękitnej) jest dominujące u pacjentów w drugiej dekadzie życia i może przejść w formę przewlekłą, definiowaną jako obecność powyżej 50% posiewów dodatnich wykonanych w ciągu ostatniego roku (przy ocenie min. 4 posiewów/rok) [3], [4]. Szacuje się, że około 80% dorosłych pacjentów z mukowiscydozą jest zakażonych *Pseudomonas aeruginosa*. W początkowej fazie zakażenia następuje kolonizacja dróg oddechowych szczepami bez otoczki śluzowej, a wraz z postępem choroby obserwuje się konwersję do szczepów śluzowych [6]. Postać śluzowa, związana ze wzmożonym wydzielaniem egzokomórkowego polisacharydu, jest czynnikiem dodatkowo pogłębiającym uszkodzenia oskrzeli i płuc, a tym samym zwiększającym ryzyko zgonu [6], [7].

Standardem postępowania terapeutycznego w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, jest antybiotykoterapia wziewna, której zastosowanie wiąże się z uzyskaniem wysokiego stężenia leku w płwocinie, przy jednocześnie niższym stężeniu w osoczu, co przekłada się na niższe ryzyko działań niepożądanych, w porównaniu z antybiotykami stosowanymi ogólnoustrojowo [3], [4], [59], [60], [61], [62], [63].

2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA ZAKAŻEŃ PŁUC *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* U PACJENTÓW Z MUKOWISCYDOZĄ

Przyczyną mukowiscydozy są mutacje w obrębie genu *CFTR*, położonego na ramieniu długim chromosomu 7., który koduje białko transbłonowe CFTR, będące kanałem chlorkowym regulowanym przez cykliczny adenylosynomonofosforan (AMP) i znajdujące się w błonie szczytowej wyspecjalizowanych komórek nabłonkowych gruczołów wydzielania zewnętrznego obecnych między innymi w jelitach, trzustce i płucach [3], [8]. W wyniku mutacji genu *CFTR* dochodzi do braku lub obniżenia poziomu produkcji białka CFTR, lub produkcji białka o nieprawidłowym działaniu. Z kolei efektem nieprawidłowej funkcji lub braku białka CFTR jest zaburzenie transportu jonów chlorkowych przez błony komórkowe oraz zwiększenie absorpcji jonów sodu i wody, co powoduje zagęszczenie i zwiększenie lepkości wydzieliny. Następstwem kumulacji wydzieliny w przewodach wyprowadzających jest nieprawidłowa czynność gruczołów wydzielania zewnętrznego oraz zaburzenie funkcji, struktury narządów i układów bezpośrednio z nimi związanych, zwłaszcza oddechowego, co sprzyja częstym zakażeniom bakteryjnym [3], [4].

Pseudomonas aeruginosa, czyli pałeczka ropy błękitnej, jest Gram-ujemną bakterią, powszechnie występującą w środowisku naturalnym – glebie i zbiornikach wodnych; stanowi również część mikroflory zwierząt i roślin. Bakteria może także znajdować się na przedmiotach codziennego użytku - elementach

instalacji sanitarnych, urządzeniach czyszczących czy wazonach na kwiaty, kostkarkach do lodu. W przypadku niewłaściwej dezynfekcji, źródłem zakażeń mogą być także skażone elementy sprzętu/aparatury medycznej czy części sprzętu wspomagającego oddychanie. *Pseudomonas aeruginosa* powoduje różnorodne zakażenia, często o skomplikowanym przebiegu, zwłaszcza u osób z osłabioną odpornością, tj. u pacjentów onkologicznych czy po przeszczepach. W grupie podwyższonego ryzyka zakażenia znajdują się również pacjenci z mukowiscydozą – pomimo stosowania środków ostrożności, z racji niewłaściwego funkcjonowania dróg oddechowych i częstych hospitalizacji, infekcje dróg oddechowych *Pseudomonas aeruginosa* są częste w tej grupie pacjentów [81].

2.3. ROZPOZNIANIE ZAKAŻEŃ PŁUC *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* U PACJENTÓW Z MUKOWISCYDOZĄ

Zgodnie z polskimi wytycznymi KOMPAS-CF, dotyczącymi postępowania w mukowiscydozie, opublikowanymi w 2017 roku [3], schemat diagnostyczny, potwierdzający rozpoznanie mukowiscydozy uwzględnia:

- dzieci i dorosłych, u których stwierdza się kliniczne objawy choroby (opisane szczegółowo w rozdziale 2.4) lub dodatni wywiad rodzinny,
- noworodki z pozytywnym wynikiem badania przesiewowego.

Kryteria diagnostyczne mukowiscydozy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Kryteria diagnostyczne mukowiscydozy [3].

Kryteria diagnostyczne mukowiscydozy		
Stwierdzenie przynajmniej jednego z objawów klinicznych typowych dla choroby (rozdział 2.4) lub	oraz	Potwierdzenie dysfunkcji białka CFTR jednym z badań:
Występowanie CF u rodzeństwa i/lub u rodziców lub		test potowy (jonoforeza pilokarpinowa) wykazujący znamienne wysokie wartości anionów chlorkowych w 2 badaniach lub/i
Dodatni wynik badania przesiewowego noworodków		badanie molekularne – wykrycie mutacji w obu allelach (trans) genu <i>CFTR</i> * lub pomiar potencjałów elektrycznych błony śluzowej nosa lub odbytu

*Termin „mutacja” odnosi się do wariantów patogennych.

Diagnostyka przewlekłego zakażenia *Pseudomonas aeruginosa*

Zakażenie płuc *Pseudomonas aeruginosa* stwierdza się na podstawie wyniku posiewu z płwociny. Nie istnieje uniwersalnie przyjęta i zaakceptowana definicja przewlekłego zakażenia *Pseudomonas aeruginosa*, ponieważ jest ona oparta na wynikach badań mikrobiologicznych, które mogą być wykonywane z różną częstością [16]. **W najnowszych polskich wytycznych KOMPAS-CF dotyczących postępowania w mukowiscydozie [3], przewlekle zakażenie *Pseudomonas aeruginosa* zdefiniowano, zgodnie z wytycznymi Royal Brompton Hospital (6. edycja) [17],**

Quinsair® (lewofloksacyna, roztwór do nebulizacji) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



jako obecność ponad 50% posiewów dodatnich w ciągu ostatniego roku, przy ocenie minimum 4 posiewów/rok.

Porównanie definicji przewlekłego zakażenia *Pseudomonas aeruginosa*, w zależności od opracowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Definicje przewlekłego zakażenia *Pseudomonas aeruginosa* w zależności od źródła.

Referencja	Definicja przewlekłego zakażenia <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Polska – Sands i wsp. 2017 [3] (oparta na definicji Royal Brompton Hospital, 6. edycja, 2014 [17])	obecność powyżej 50% posiewów dodatnich w ciągu ostatniego roku, przy ocenie minimum 4 posiewów/rok
EuroCareCF Working Group 2011 [16]	50% lub więcej dodatnich wyników próbek w ciągu ostatnich 12 miesięcy, przy czym zaleca się: - wykonanie minimum 6 badań w kolejnych miesiącach (w przypadku płwociny) lub - wykonanie minimum 8 badań w kolejnych miesiącach (w przypadku wymazu z kaszlu, aspiratu nosogardzieli)
Hoiby 1997 (definicja kopenhaska) [16]	Obecność <i>Pseudomonas aeruginosa</i> przez co najmniej 6 kolejnych miesięcy lub mniej, w połączeniu z obecnością dwóch lub więcej pozytywnych wyników na przeciwciała skierowane przeciwko <i>P. aeruginosa</i> . Zaleca się wykonywanie średnio 10 posiewów płwociny/rok
Ballmann 1998 [16]	Powyżej 50% pozytywnych posiewów na obecność <i>P. aeruginosa</i> i pokrewnych fenotypów (śluzowych i nieśluzowych) w ciągu roku. Wizyty kontrolne 1-4 razy/rok.
Lee 2003 – redefinicja kryteriów Leeds [16]	Powyżej 50% miesięcy, w czasie których pobierane były próbki z pozytywnym wynikiem na obecność <i>P. aeruginosa</i> . Wizyty kontrolne co najmniej 4/rok.

Definicja przewlekłego zakażenia *Pseudomonas aeruginosa* przedstawiona w polskich wytycznych [3] jest zbieżna z najczęściej stosowaną i zwalidowaną definicją Leeds z 2003 roku [7], [16].

2.4. OBRAZ KLINICZNY I PRZEBIEG NATURALNY ZAKAŻEŃ PŁUC *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* U PACJENTÓW Z MUKOWISCYDOZĄ

Mukowiscydoza może objawiać się w różnorodny sposób, a poszczególni chorzy często bardzo różnią się między sobą pod względem ciężkości jej przebiegu. Choroba dotyka wielu układów i narządów, przy czym najwięcej problemów sprawiają zmiany chorobowe płuc, jelit, wątroby i trzustki [13], [18], [19].

Dodatkowe dane dotyczące objawów mukowiscydozy przedstawiono w Aneksie, w rozdziale 9.4.

Zmiany w obrębie układu oddechowego

U chorych z mukowiscydozą najczęściej następuje przewlekła, powolna destrukcja oskrzeli z zajęciem miąższu płuc, co prowadzi do niewydolności oddechowej i zgonu (w Polsce mediana zgonu około 24. roku życia, średnia: 25 lat) [13], [21]. Mukowiscydoza wiąże się z występowaniem zmian w obrębie układu oddechowego takich jak: zwiększone wydzielanie śluzu, przewlekłe zakażenia bakteryjne (DNA

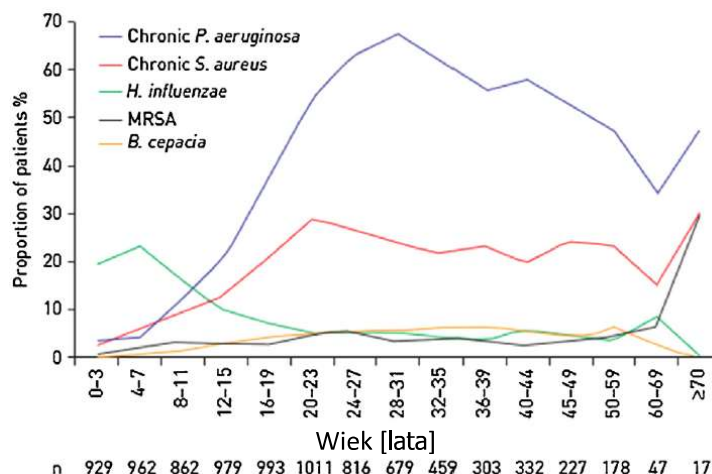
z martwych neutrofilów zwiększa lepkość wydzieliny) prowadzące do niedodmy segmentowej, powstanie rozstrzeni, torbieli [19]. Pierwotne badania zidentyfikowane w ramach opublikowanego przeglądu literatury medycznej, dotyczącego stanu zdrowia dzieci do 6. roku życia z mukowiscydozą wskazują na progresywne zmiany w układzie oddechowym już u 6-miesięcznych niemowląt oraz znaczące nasilenie zaburzeń strukturalnych i funkcjonalnych dróg oddechowych z każdym kolejnym rokiem życia [79]. Progresja choroby płuc w mukowiscydozie charakteryzuje się naprzemiennym występowaniem okresów stabilnych oraz epizodów klinicznego pogorszenia, czyli zaostrzenia zmian płucnych [15]. Nie istnieje jedna, uniwersalna definicja zaostrzenia objawów płucnych [72], przy czym najczęściej stosowane są kryteria Fuchsa, tj. wystąpienie co najmniej czterech z niżej wymienionych objawów:

- nasilenie kaszlu (szczególnie pojawienie się lub nasilenie wilgotnego kaszlu),
- zmiana typu płwociny (ilość, gęstość, barwa),
- krwioplucie,
- duszność lub jej nasilenie,
- ból lub ucisk w klatce piersiowej,
- złe samopoczucie, zmęczenie, znużenie,
- temperatura ciała powyżej 38°C (w większości przypadków zaostrzenia zmian oskrzelowo-płucnych nie występuje gorączka!),
- utrata apetytu lub ubytek masy ciała,
- bolesność, ucisk w okolicy zatok przynosowych,
- zmniejszenie natężonej pierwszosekundowej objętości wydechowej (FEV₁) lub natężonej pojemności życiowej (FVC); o co najmniej 10% względem ostatniego pomiaru,
- wystąpienie nowych patologicznych zmian osłuchowych nad polami płucnymi (np. świsty, trzeszczenia), brak dodatkowych zmian osłuchowych nie wyklucza zaostrzenia zmian oskrzelowo-płucnych!,
- nowe zmiany w badaniu radiologicznym klatki piersiowej [3].

W przebiegu mukowiscydozy rozwija się także przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z obecnością polipów [3].

Upośledzenie klirensu śluzowo-rzęskowego połączone z produkcją gęstego i lepkiego śluzu powoduje wysoką podatność pacjentów z mukowiscydozą na zakażenia bakteryjne dróg oddechowych, które mogą przechodzić w formy przewlekłe. Do typowych patogenów, stwierdzanych w drogach oddechowych pacjentów z mukowiscydozą zalicza się *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus* (w tym szczepy MRSA) jak również *Haemophilus influenzae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Burkholderia cepacia complex* czy NTM. Rodzaj patologicznej flory bakteryjnej uzależniony jest od wieku pacjentów. W pierwszych latach życia dominuje *Staphylococcus aureus* natomiast

w drugiej dekadzie życia – *Pseudomonas aeruginosa*, stwierdzany nawet u 80% dorosłych pacjentów [3], [20].



Rysunek 1. Częstość występowania przewlekłych zakażeń dróg oddechowych u chorych na CF w zależności od wieku (na podstawie danych UK Cystic Fibrosis Registry 2012) przytoczona w polskich wytycznych opublikowanych w 2017 roku [3].

W początkowej fazie choroby następuje kolonizacja dróg oddechowych szczepami *Pseudomonas aeruginosa* bez otoczki śluzowej. W procesie przewlekłego zakażenia obserwuje się konwersję szczepów do postaci śluzowej, której fenotyp związany jest ze wzmożonym wydzielaniem egzokomórkowego polisacharydu. Zmiana postaci na śluzową zapewnia ochronę komórek bakterii przed utratą wody, opsonizacją i fagocytozą, dodatkowo utrudnia przenikanie antybiotyków do wnętrza komórki, a także jest podstawą tworzenia biofilmu czyli wysoce zorganizowanej, wielowarstwowej struktury, otoczonej warstwą substancji organicznych i nieorganicznych, produkowanych przez te drobnoustroje, wykazującą adhezję do powierzchni dróg oddechowych. Zakażenia *Pseudomonas aeruginosa*, a w szczególności w postaci śluzowej, powodują szybszą progresję zmian oskrzelowo-płucnych, zwiększenie częstości oraz ciężkości zaostrzeń choroby oskrzelowo-płucnej, obniżenie parametrów rozwoju fizycznego i w efekcie krótsze przeżycie [6], [20], [22], [23], [24], [25].

2.5. POWIKŁANIA I ROKOWANIE W MUKOWISCYDOZIE, Z UWZGLĘDNIENIEM ZAKAŻEŃ PŁUC *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Do powikłań w przebiegu mukowiscydozy ze strony układu oddechowego zalicza się: niedodmę, odmę opłucnową, krwioplucie, alergiczną aspergilozę oskrzelowo-płucną, nadciśnienie płucne, przewlekłe zakażenia bakteryjne. Natomiast powikłania pozapłucne obejmują: przerost i przeciążenie prawej komory serca, cukrzycę, kamicę lub zapalenie dróg żółciowych, stłuszczenie wątroby, marskość wątroby,

ostre zapalenie trzustki, zespół zaburzeń drożności końcowego odcinka jelita cienkiego, refluks żołądkowo-przełykowy, osteoartropatię przerostową, osteopenię lub osteoporozę, niepłodność [19].

Z uwagi na różnorodny obraz kliniczny, rokowanie w mukowiscydozie jest bardzo trudne i nie istnieje wiarygodny algorytm umożliwiający dokładne przewidzenie wszystkich skutków schorzenia u danego pacjenta. Do czynników rokowniczych w przebiegu mukowiscydozy, warunkujących długość i jakość życia zalicza się między innymi:

- nasilenie zmian w układzie oddechowym,
- nasilenie zmian w układzie pokarmowym – stan odżywienia,
- rodzaj mutacji w obrębie genu *CFTR*,
- wiek w momencie diagnozy,
- przewlekłe zakażenie dróg oddechowych; w tym kolonizacja *S. aureus*, *P. aeruginosa*,
- status socjoekonomiczny, narażenie na czynniki środowiskowe [3], [4], [11], [15], [27].

Nasilenie zmian w układzie oddechowym i pokarmowym

U około 90% pacjentów przyczyną przedwczesnej śmierci pozostaje niewydolność oddechowa, a wskaźnik FEV₁ jest najistotniejszym czynnikiem prognostycznym dla przeżywalności i śmiertelności chorych na mukowiscydozę (niższy FEV₁ – pogorszenie funkcji płuc) [4], [15]. Choć o jakości i długości życia decydują najczęściej zmiany w układzie oddechowym, stan odżywienia ma również silny, dodatni związek z czynnością płuc i przeżyciem chorych na mukowiscydozę. Wykazano, że redukcja masy ciała poniżej 85% normy wiąże się z istotnym wzrostem ryzyka zgonu w czasie następnych 5 lat [27].

Przewlekłe zakażenie dróg oddechowych; w tym kolonizacja *Pseudomonas aeruginosa*

Kluczową rolę jako czynnika predykcyjnego odgrywa przewlekłe zakażenie dróg oddechowych. Kolonizacja *P. aeruginosa* jest czynnikiem pogarszającym rokowanie w przebiegu mukowiscydozy, wpływającym na stopień wydolności płuc, stan odżywienia, częstość hospitalizacji chorych, a także śmiertelność. Częstość zakażeń *P. aeruginosa* narasta wraz z wiekiem; ogólnie dotyczy około 60% chorych, w tym ponad 80% pacjentów dorosłych [4]. Obecność szczepu o fenotypie śluzowym jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym, ponieważ szczepy te wytwarzają egzopolisacharydową otoczkę i tworząc biofilm, stają się odporne na fagocytozę i antybiotyki [23]. Całkowita eradykacja patogenu z organizmu chorego nie jest praktycznie możliwa, istnieje jedynie szansa na redukcję liczby bakterii w miejscu infekcji i miejscowe ograniczenie procesu zapalnego. Wczesne wykrycie *P. aeruginosa* pozwala na podjęcie próby intensywnego leczenia w celu opóźnienia przejścia zakażenia w formę przewlekłą [22].

Omówienie pozostałych czynników, mających wpływ na rokowanie pacjentów z mukowiscydozą przedstawiono w Aneksie, w rozdziale 9.5.

Modele służące do szacowania przeżycia pacjentów z mukowiscydozą

W roku 2001 opublikowano model pozwalający oszacować 5-letnie przeżycie pacjentów z mukowiscydozą, z uwzględnieniem czynników prognostycznych, opracowany na podstawie danych pochodzących od prawie 11 600 pacjentów ze Stanów Zjednoczonych z analizowanym wskazaniem [29]. Dziesięć lat później powyższy model zweryfikowano w oparciu o dane pochodzące od pacjentów leczonych we włoskich ośrodkach klinicznych zajmujących się leczeniem mukowiscydozy [30].

Tabela 5. Czynniki prognostyczne związane z przeżyciem pacjentów z mukowiscydozą na podstawie modelu opracowanego w Stanach Zjednoczonych [29].

Czynniki prognostyczne zwiększające prawdopodobieństwo przeżycia	Czynniki prognostyczne zmniejszające prawdopodobieństwo przeżycia
<ul style="list-style-type: none">wyższa FEV₁%,większa masa ciała dostosowana do wieku (wskaźnik z-score),wydolność trzustki,infekcja <i>Staphylococcus aureus</i>.	<ul style="list-style-type: none">wiek (pacjenci starsi),pleć (kobiety),cukrzyca,infekcja <i>Burkholderia cepacia</i>,większa liczba zaostrzeń objawów płucnych.

FEV₁ (ang. *Forced Expiratory Volume In 1 Second*) – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa.

Modelowanie opracowane na podstawie wyników pochodzących z włoskich ośrodków klinicznych wykazało pewne różnice w porównaniu do wyników podanych w referencji [29], co może być związane z nieco inną charakterystyką kliniczną analizowanych populacji, jednak takie czynniki jak: wyższa natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁) oraz infekcja *Staphylococcus aureus* były w obydwu modelach istotnie statystycznie związane z wyższym 5-letnim prawdopodobieństwem przeżycia chorych, podczas gdy zwiększona liczba zaostrzeń objawów płucnych i infekcja *Burkholderia cepacia* były znamienne negatywnie skorelowane z 5-letnim przeżyciem [30]. Wyniki innego badania wskazują, że pacjenci, u których występują ponad 2 zaostrzenia objawów płucnych w roku charakteryzują się większym ryzykiem zgonu lub konieczności przeszczepu w porównaniu do chorych z mniejszą liczbą (<2) tego typu zdarzeń [31]. **Również w polskiej populacji pediatrycznej obejmującej 61 dzieci w średnim (±SD) wieku wynoszącym 13,3±7,6 lat i poddanych obserwacji przez co najmniej 5 lat wykazano, że pogorszenie funkcji płuc oceniane za pomocą parametru FEV₁ (obniżenie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej) było istotnie statystycznie związane z liczbą występujących zaostrzeń objawów płucnych (dodatkowo czynnikami predykcyjnymi istotnie statystycznie zmniejszającymi FEV₁ okazały się: obecność niedrożności smółkowej, nietolerancja glukozy, **wczesna, przewlekła kolonizacja *Pseudomonas aeruginosa* oraz późne wprowadzenie leczenia tobramycyną po wykryciu pierwszej infekcji *Pseudomonas aeruginosa*) [32].****

2.6. EPIDEMIOLOGIA ZAKAŻEŃ PŁUC *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* U PACJENTÓW Z MUKOWISCYDOŻĄ I OBCIĄŻENIE CHOROBA

W niniejszym rozdziale przedstawiono ogólną epidemiologię mukowiscydozy jako bazowej jednostki chorobowej oraz populacji docelowej, czyli dorosłych pacjentów z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa*.

2.6.1. EPIDEMIOLOGIA ZAKAŻEŃ PŁUC *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* U PACJENTÓW Z MUKOWISCYDOŻĄ NA ŚWIECIE

Mukowiscydoza jest najczęstszą autosomalną, recesywną chorobą występującą w populacji kaukaskiej [8]. W 2008 roku Farrell i wsp. oszacowali zapadalność na mukowiscydozę w krajach Unii Europejskiej od 1:1 353 dla Irlandii do 1:25 000 w Finlandii, co odpowiada najwyższej i najniższej częstości występowania choroby w Europie [33]. Wyniki te zostały opracowane na podstawie danych z rejestrów pacjentów tworzonych w poszczególnych krajach, jak i danych epidemiologicznych gromadzonych i udostępnionych przez organizację *European Cystic Fibrosis Society*. Analiza danych zebranych w 2004 roku wykazała, że w całkowitej populacji obejmującej 486 114 000 osób zidentyfikowano 35 806 chorych na mukowiscydozę, co odpowiada chorobowości na poziomie 0,737 na 10 000 osób w obrębie 27 krajów Unii Europejskiej [33]. Z kolei światowa chorobowość mukowiscydozy na podstawie portalu Orphanet wynosi 0,1-0,9 na 10 000 osób [34].

Analiza danych z lat 2014-2015, z 12 rejestrów pacjentów z mukowiscydożą wskazuje, że ponad 50% chorych stanowią osoby dorosłe (w Polsce zaledwie 34,5%); przy czym mediana wieku waha się w zależności od źródła od 18,4 do 22,7 lat (Tabela 6) [35]. W analizowanym okresie liczba żyjących chorych w rejestrze europejskim wynosiła 42 054 [35], a więc była wyższa od liczby pacjentów zidentyfikowanych w 2004 roku w ww. opracowaniu Farrell i wsp. [33].

Tabela 6. Dane demograficzne z lat 2014-2015, dla pacjentów z mukowiscydożą na podstawie rejestrów z różnych krajów/regionów [35] i Polski (dane z 2012 roku) [13].

Kraj/region	Liczba żyjących pacjentów	Mediana wieku [lata]	Odsetek pacjentów ≥ 18 roku życia	Szacowana mediana przeżycia [95% CI]
Australia	3 294	18,4	51,1%	-
Belgia	1 230	21,3	58,4%	-
Kanada	4 128	21,9	59,7%	51,8
Europa	42 054	18,8	52,1%	-
Francja	6 585	19,4	53,7%	-
Niemcy	5 331	20	56,5%	-
Irlandia	1 219	19,0	54,2%	-
Nowa Zelandia	443	18,11	55,8%	-
Holandia	1 521	22,7	57,1%	-
Wielka Brytania	10 810	19	59,9%	45,1 [39,9; 49,1]

Quinsair® (lewofloksacyna, roztwór do nebulizacji) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



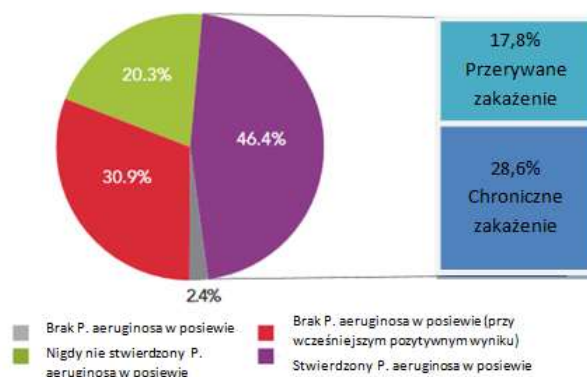
Kraj/region	Liczba żyjących pacjentów	Mediana wieku [lata]	Odsetek pacjentów ≥18 roku życia	Szacowana mediana przeżycia [95% CI]
Stany Zjednoczone (USA)	28 983	20,9	51,6%	41,6 [38,25; 44,0]
POLSKA	1552	-	34,5%	-

Najnowszy raport z Rejestru Pacjentów z mukowiscydozą, prowadzony w Stanach Zjednoczonych przez Cystic Fibrosis Foundation, opublikowany w 2018 roku wskazuje, że w latach 2002-2017 liczba chorych USA wzrosła z 22 976 do 29 887, natomiast liczba nowodiagnostowanych przypadków zmalała z 1 019 do 880 rocznie [36]. W analizowanym okresie uległ podwyższeniu średni wiek pacjentów, mediana wieku w momencie zgonu, jak również zwiększył się odsetek pacjentów w wieku ≥18 roku życia, co wskazuje na poprawę stanu chorych z mukowiscydozą. Średnio u około 50% zarejestrowanych osób w ciągu ostatniego roku wykazano zakażenie *Pseudomonas aeruginosa*; przy czym częstość występowania tego patogenu obniża się. Może to po części wiązać się z powszechnym wdrożeniem terapii w celu wyeliminowania pierwszorazowych zakażeń [36].

Tabela 7. Dane demograficzne z lat 2002-2017, dla pacjentów z mukowiscydozą; oparto na informacjach z rejestru prowadzonego w Stanach Zjednoczonych przez Cystic Fibrosis Foundation [36].

Cecha	2002	2007	2012	2016	2017
Liczba pacjentów z mukowiscydozą	22 976	24 477	27 607	29 326	29 887
Liczba nowozdiagnozowanych pacjentów	1 019	1 023	1 027	915	880
Średni wiek w momencie diagnozy [lata]	3,2	3,4	3,7	3,9	4,0
Mediana wieku w momencie diagnozy [miesiące]	6	5	4	4	3
Średni wiek pacjentów [lata]	17,2	18,5	19,8	21,1	21,7
Mediana wieku pacjentów [lata]	15,2	16,5	17,6	18,9	19,3
Odsetek pacjentów ≥18 roku życia [%]	40,0	45,0	48,9	52,5	53,5
Roczny wskaźnik zgonów (na 100) [%]	1,9	1,6	1,5	1,3	1,3
Mediana wieku w momencie zgonu [lata]	26,8	27,3	28,6	30,2	30,6
Dane mikrobiologiczne					
Odsetek pacjentów z <i>P. aeruginosa</i> w ostatnim roku [%]	57,9	54,4	49,8	46,5	47,7
Lekooporny <i>P. aeruginosa</i> [%]	10,8	9,1	8,8	8,2	8,2
Odsetek pacjentów z <i>S. aureus</i> w ostatnim roku [%]	56,2	65,7	69,1	71,1	70,7

Łącznie 46,4% pacjentów z mukowiscydozą w Stanach Zjednoczonych miało zakażenie *Pseudomonas aeruginosa*, w tym 28,6% o charakterze przewlekłym, zgodnie z kryteriami diagnostycznymi Leeds. Wskaźniki zakażenia lekoopornym *Pseudomonas aeruginosa* są największe u starszych nastolatków i dorosłych z mukowiscydozą, co wynika najprawdopodobniej ze skumulowanej ekspozycji na antybiotyki. Wśród osób z mukowiscydozą, które miały zidentyfikowaną co najmniej jedną kulturę bakteryjną w 2017 r., 8,2% miało lekoopornego *Pseudomonas aeruginosa*, z kolei biorąc pod uwagę wszystkie osoby z zakażeniem *Pseudomonas aeruginosa* 2017 r. - 17,9% miało szczepy lekooporne [36].



Rysunek 2. Częstość występowania *Pseudomonas aeruginosa* w badaniach mikrobiologicznych w 2017 roku w Stanach Zjednoczonych [36].

Dane z 2016 roku z rejestru pacjentów z mukowiscydozą w Wielkiej Brytanii potwierdzają, że przewlekłe zakażenia *Pseudomonas aeruginosa* występują znacznie częściej w populacji dorosłych pacjentów, niż pediatrycznych [37] (Tabela 8).

Tabela 8. Częstość występowania zakażeń *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą w zależności od wieku, na podstawie danych z brytyjskiego rejestru pacjentów [37].

Grupa wiekowa	Przewlekłe zakażenie <i>P. aeruginosa</i> (%)	Przerwane zakażenie <i>P. aeruginosa</i> (%)
Pacjenci pediatryczni (<16 roku życia)	6,4	18,4
Pacjenci dorośli (≥16 roku życia)	44,2	12,6

2.6.2. EPIDEMIOLOGIA ZAKAŻEŃ PŁUC *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* U PACJENTÓW Z MUKOWISCYDOŻĄ W POLSCE

Na podstawie wyników badań przesiewowych noworodków prowadzonych od 2006 roku oszacowano, że mukowiscydoza występuje w Polsce z częstością wynoszącą około 1:4394-1:5750 żywych urodzeń [12], [13], [38]. Uwzględniając dane z Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) wskazujące, że w 2016 roku odnotowano ponad 382 tys. żywych urodzeń, mukowiscydozę diagnozuje się w Polsce u 67-87 dzieci rocznie, co jest zbliżone z danymi literaturowymi, według których liczbę nowych przypadków szacuje się na około 70-80 każdego roku [12], [39].

Zgodnie z danymi epidemiologicznymi gromadzonymi w ramach polskiego rejestru chorych prowadzonego przez Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy (PTM; aktualnie zawieszono z powodu przejściowego braku przepisów prawnych) [13], do końca 2012 roku zarejestrowanych zostało w Polsce 1 552 żyjących chorych na mukowiscydozę, w tym 1 017 dzieci (65,5%) i 535 dorosłych (34,5%). Z kolei wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w 2015 roku w ramach „Audytu ośrodków leczenia mukowiscydozy” pozwoliły oszacować liczbę żyjących pacjentów na około 2 000 [13]. Powyższe

dane wydają się być jednakże znacznie niedoszacowane i nieaktualne. Zgodnie z informacjami z Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z listopada 2015 roku i stycznia 2017 roku, liczba pacjentów z mukowiscydozą (rozpoznanie ICD-10: E84 wraz z podkodami) w latach 2009-2016 wynosiła średnio około 3 000 osób [14], [40], a średnia wieku chorych na mukowiscydozę w 2015 roku wynosiła 17,5 roku [14]. Według szacunków Ministerstwa Zdrowia przeprowadzonych na początku 2019 roku, blisko 1 800 – 2 100 osób jest aktywnie leczonych i pozostaje pod opieką placówek zdrowotnych w skali roku, a kilkaset chorych nie otrzymuje żadnych świadczeń opieki zdrowotnej, związanych z rozpoznaniem mukowiscydozy [13].

Tabela 9. Liczba pacjentów z mukowiscydozą (E84; niepowtarzalne numery PESEL) w latach 2009-2016 w Polsce, na podstawie danych z NFZ [14], [40].

Rok	Liczba pacjentów	Wiek; średnia (SD) [lata]
2009	3 155	-
2010	3 141	-
2011	3 121	-
2012	3 030	15,4 (17,0)
2013	3 174	16,1 (17,1)
2014	2 752	18,1 (18,4)
2015	2 647	17,5 (17,2)*
2016	2 569	-

*Dane za niepełny okres.

Uwzględniając dane z NFZ na temat liczby pacjentów z mukowiscydozą w 2016 roku (2 569) [40] oraz z GUS wskazujące, że w 2016 roku żyło w Polsce 38 433 tys. osób [39], współczynnik chorobowości mukowiscydozy (E84) wynosił 0,67 na 10 000 mieszkańców. W 2014 roku, łączenie 821 pacjentów, stanowiących blisko 30% chorych z rozpoznaniem mukowiscydozy stosowało preparaty zawierające kolistynę i tobramycynę, zgodnie z refundowanymi wskazaniami (leczenie zakażeń *P. aeruginosa*) [14]. Należy przy tym zaznaczyć, że dane te odnoszą się zarówno do pacjentów pediatrycznych jak i dorosłych.

Tabela 10. Liczba pacjentów z mukowiscydozą (E84; niepowtarzalne numery PESEL) leczonych kolistyną oraz tobramycyną (przewlekłe zakażenia płuc *P. aeruginosa*) w latach 2012-2015 w Polsce, na podstawie danych z NFZ [14], [41].

Rok	Kolistyna [liczba pacjentów]	Tobramycyna [liczba pacjentów]*	Suma (% chorych z mukowiscydozą)
2012	637	73	710 (23,4%)
2013	662	82	744 (23,4%)
2014	729	92	821 (29,8%)
2015 [^]	556 [^]	94 [^]	650 [^] (25,3%)
2018	-	120	-

*Pacjenci powyżej 6. roku życia, zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego, w ramach którego refundowana jest tobramycyną; [^]dane za niepełny okres.

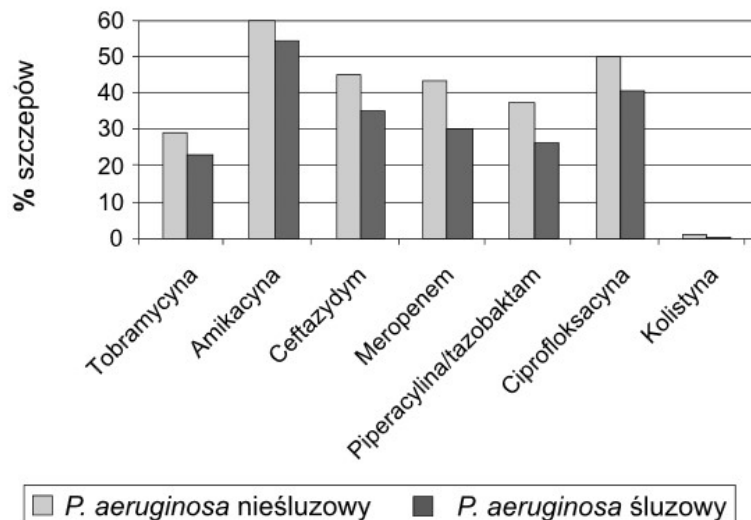
Zgodnie z szacunkami, częstość występowania zakażenia *Pseudomonas aeruginosa* zwiększa się wraz z wiekiem i bakteria ta jest stwierdzana u blisko 80% (wzdług szacunków eksperta klinicznego nawet

u 90% [21]) dorosłych pacjentów z mukowiscydozą [6], [3], [20]. Odsetek ten znajduje potwierdzenie w badaniach mikrobiologicznych przeprowadzonych w populacji polskiej pacjentów z mukowiscydozą (Tabela 11).

Tabela 11. Zestawienie danych dotyczących częstości występowania szczepów *Pseudomonas aeruginosa* i danych demograficznych analizowanych pacjentów z mukowiscydozą, na podstawie badań mikrobiologicznych prowadzonych w populacji polskiej [6], [22].

Referencja	Ośrodek/lata prowadzenia badań	Metodyka/odsetek izolowanych szczepów <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Dane demograficzne pacjentów
Iwańska i wsp. 2013 [22]	Klinika Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc; styczeń 2008-grudzień 2011	Analiza 1422 szczepów od 89 chorych na mukowiscydozę; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : - u 81,3% pacjentów; w tym: u 61,8% fenotyp nieśluzowy; u 55,1% – fenotyp śluzowy; u 71,9% – mieszany. - stanowił 55,6% spośród 1 422 wyizolowanych szczepów	Wiek: 19-42 lat
Iwańska i wsp. 2015 [6]	Klinika Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc; styczeń-listopad 2014	Analiza 651 szczepów od 82 chorych na mukowiscydozę. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : - u 75,0% pacjentów; w tym: u 31,9% fenotyp nieśluzowy; u 13% – fenotyp śluzowy; u 55% – mieszany. - stanowił 53,9% spośród 651 wyizolowanych szczepów	Wiek: 18-51 lat.
Stężowska-Kubiak 2011 [11]	Dane pacjentów zarejestrowanych od 2003 r. do 30.09.2010 r. w polskim rejestrze chorych na mukowiscydozę, Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy	Analiza 780 chorych na mukowiscydozę. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : - u 45,4% pacjentów; w tym: u 28% fenotyp nieśluzowy; u 64% – fenotyp śluzowy	Średni wiek: 13 lat i 9 miesięcy (1 miesiąc – 59 lat).

W populacji polskiej u 75-81,3% dorosłych pacjentów z mukowiscydozą w posiewach z dróg oddechowych stwierdza się *Pseudomonas aeruginosa* [6], [22]; w zależności od źródła, fenotyp nieśluzowy stanowi od 39,1% [40] do 81,3% wszystkich wyizolowanych szczepów [22].



Rysunek 3. Lekooporność szczepów *P. aeruginosa* na antybiotyki wykazana w publikacji Iwańska i wsp. 2015 [6].

Ocena lekooporności szczepów *P. aeruginosa* jest jednakże trudna i kontrowersyjna z uwagi na obecność różnych morfotypów kolonii i zróżnicowanej wrażliwości na antybiotyki w obrębie jednego genotypu szczepu wyizolowanego z materiału diagnostycznego. W badaniu mikrobiologicznym przeprowadzonym wśród pacjentów z mukowiscydozą wykazano, że znikomy odsetek (>2%) wyizolowanych szczepów *P. aeruginosa* wykazywał oporność (definiowaną w oparciu o wytyczne *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* i rekomendacje Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów) na kolistynę, natomiast odpowiednio około 30% i około 25% szczepów o fenotypie nieśluzowym i śluzowym było opornych na tobramycynę [6]. Wiarygodność powyższych danych z zakresu oporności może być jednakże ograniczona w kontekście szacowania populacji docelowej, zdefiniowanej w ramach niniejszej analizy z uwagi na to, że dotyczą one prawdopodobnie stężeń antybiotyków uzyskiwanych w czasie stosowania drogą ogólnoustrojową a nie wziewną (zastosowanie antybiotyków w formie wziewnej pozwala na uzyskanie znacznie wyższego stężenia w płwocinie).

Nie zidentyfikowano danych dotyczących częstości występowania nietolerancji lub braku poprawy lub stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną w populacji polskiej. Szacuje się jednakże, że blisko 1/3 kwalifikujących się pacjentów z mukowiscydozą nie stosuje antybiotykoterapii wziewną tobramycyną z powodu nietolerancji leku, obciążenia związanego z leczeniem bądź przekonania, że nie jest ona nadal skuteczna [73].

Biorąc pod uwagę, że liczba pacjentów leczonych tobramycyną w ramach programu lekowego wynosiła 120 osób, z czego 34,5% mogły stanowić osoby dorosłe, a u 1/3 wystąpiła nietolerancja/nieskuteczność

terapii, szacowana liczba chorych kwalifikujących się do leczenia lewofloksacyną w analizowanym wskazaniu wyniesie zaledwie kilkanaście osób.

Dokładne oszacowanie liczebności populacji docelowej, tj. dorosłych pacjentów z przewlekłym zakażeniem płuc *Pseudomonas aeruginosa*, kwalifikujących się do leczenia lewofloksacyną w postaci roztworu do nebulizacji (produktem leczniczym Quinsair®), zgodnie z kryteriami zawartymi w proponowanym programie lekowym [1], zostanie przedstawione w BIA (Analizie Wpływu na Budżet Płatnika).

2.6.3. PRZEWLEKŁE ZAKAŻENIE PŁUC *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* W PRZEBIEGU MUKOWISCYDOZY JAKO CHOROBA RZADKA

Zgodnie z regulacją nr 141/2000 przyjętą przez Parlament Europejski w dniu 16 grudnia 1999 roku choroby rzadkie definiuje się jako występujące w populacji z częstością nie większą niż 5:10 000 osób [42], [43]. W zarządzeniu Nr 15/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2014 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie: programy zdrowotne (lekowe), choroba rzadka jest definiowana jako występująca z częstością nie większą niż 5 przypadków na 10 tys. osób [44].

Pomimo, że mukowiscydoza uchodzi za najczęstszą autosomalną, recesywną chorobą występującą w populacji kaukaskiej [8], to na podstawie:

- danych dotyczących częstości jej występowania w odniesieniu do żywych urodzeń z polskiego programu badań przesiewowych noworodków (1:4 394 – 1:5750) [12], [13],
- danych dotyczących chorobowości ogólnej z portalu Orphanet (0,1-0,9/10 000 osób) [34], chorobowości w Europie (0,737/10 000) [33]; oszacowanej chorobowości w Polsce (0,67/10 000) [39], [40],

ta jednostka chorobowa **spełnia kryteria definicji choroby rzadkiej.**

Dodatkowo biorąc pod uwagę kryteria włączenia w proponowanym programie lekowym, tj. włączenie dorosłych pacjentów z przewlekłym zakażeniem płuc *Pseudomonas aeruginosa*, u których wystąpiła nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną, liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia lewofloksacyną w postaci roztworu do nebulizacji będzie znacznie niższa i wynosiła zaledwie kilkanaście osób. Oznacza to, że analizowane schorzenie można uznać za chorobę ultraradką, zgodnie z definicją przedstawioną w Zarządzeniu nr 17/2007 Prezesa NFZ, dotycząca zasad tworzenia programów terapeutycznych, w której określono, że kryterium

Quinsair® (lewofloksacyna, roztwór do nebulizacji) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



uznania za chorobę ultrazadką jest jej wystąpienie u nie więcej niż 750 pacjentów w polskiej populacji [101].

Rzadkie choroby są poważnym problemem zdrowotnym dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych [42], [43], [45].

Leki stosowane w Polsce w leczeniu chorób rzadkich i ultrazadkich, będące najczęściej lekami innowacyjnymi i wysokokosztowymi, finansowane są obecnie przez NFZ w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych [46].

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu chorób rzadkich są określane zwyczajową nazwą „leków sierocych” (ang. *orphan drugs*). Genezę nazwy „sieroce” stanowi fakt bardzo małej liczby chorych, co powodowało, iż chorzy ci nie znajdowali się w obszarze atrakcyjnym inwestycyjnie z punktu widzenia firm farmaceutycznych. Z finansowego punktu widzenia, prowadzenie badań nad danym produktem przy stosunkowo nielicznej grupie chorych wiązało się z niską stopą zwrotu, co mogło zniechęcać do działań w tym obszarze [43].

Analizowany produkt leczniczy Quinsair® (lewofloksacyna, roztwór do nebulizacji) w dniu 23 września 2009 roku otrzymał desygnację Komitetu ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej (COMP; ang. *Committee for Orphan Medicinal Products*) jako lek sierocy stosowany w leczeniu mukowiscydozy [47], jednak na prośbę producenta został wycofany z rejestru w lutym 2015 roku. **Mając na uwadze:**

- **częstość występowania mukowiscydozy i niewielką liczbę dorosłych pacjentów z przewlekłym zakażeniem płuc *Pseudomonas aeruginosa*, u których wystąpiła nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną,**
 - **progresywny i nieuleczalny charakter choroby oraz trudności w leczeniu przewlekłych zakażeń *Pseudomonas aeruginosa*,**
 - **udokumentowaną skuteczność lewofloksacyny,**
- produkt leczniczy Quinsair® można określić jako preparat mający priorytetowe znaczenie w decyzjach refundacyjnych.**

2.7. AKTUALNE POSTĘPOWANIE MEDYCZNE W LECZENIU ZAKAŻEŃ PŁUC *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* U PACJENTÓW Z MUKOWISCYDOZĄ

2.7.1. OPCJE TERAPEUTYCZNE W LECZENIU ZAKAŻEŃ PŁUC W PRZEBIEGU MUKOWISCYDOZY

Opieka nad pacjentami z mukowiscydozą powinna obejmować: profilaktykę i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej, leczenie żywieniowe, niewydolności wewnątrzwydzielniczej trzustki, zmian w zatokach przynosowych, chorób towarzyszących i powikłań mukowiscydozy [3], [4].

Wdrożenie oraz prawidłowe prowadzenie leczenia mukowiscydozy ma decydujący wpływ na przebieg choroby i rokowanie [4], [57]. Terapia powinna być wprowadzona jak najszybciej po rozpoznaniu choroby i kontynuowana do końca życia pacjenta, ponieważ mukowiscydoza jest chorobą nieuleczalną [3].

Z uwagi na szerokie spektrum objawów i powikłań, mukowiscydoza wymaga wielospecjalistycznego podejścia terapeutycznego. Szczególnie istotne jest systematyczne przestrzeganie zaleceń i odpowiednia kontrolna postępów choroby. Dziesięć najważniejszych zasad opieki nad chorymi to:

- utrzymanie dobrego stanu odżywienia i korekta niedoborów żywieniowych,
- codzienna fizjoterapia klatki piersiowej,
- poprawa klirensu śluzowo-rzęskowego (hipertoniczny roztwór soli i dornaza alfa w nebulizacji),
- unikanie i wczesne leczenie pierwszorazowego zakażenia dróg oddechowych o etiologii *Pseudomonas aeruginosa*,
- **leczenie przewlekłego zakażenia dróg oddechowych o etiologii *Pseudomonas aeruginosa* (antybiotyki wziewne),**
- wczesne, intensywne leczenie zaostrzeń zmian oskrzelowo-płucnych;
- leczenie przeciwzapalne,
- wczesne rozpoznanie i leczenie powikłań,
- opieka w ośrodku specjalizującym się w leczeniu mukowiscydozy z zaplanowanymi regularnymi wizytami,
- ścisłe przestrzeganie wszystkich powyższych zaleceń [3].

W niniejszym rozdziale, ze względu na przedmiot analizy przedstawiono przede wszystkim dane dotyczące postępowania terapeutycznego w leczeniu zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą.

Zapobieganie progresji choroby płuc i leczenie zakażeń

Niewydolność oddechowa stanowi główną przyczynę zgonów pacjentów z mukowiscydozą, stąd głównym celem terapii jest spowolnienie progresji choroby oskrzelowo-płucnej. Chroniczny stan zapalny dróg oddechowych, upośledzenie klirensu śluzowo-rzęskowego oraz zaleganie gęstej i lepkiej wydzieliny stanowią dogodne warunki do rozwoju patologicznej flory bakteryjnej: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (w tym szczepy MRSA), *Haemophilus influenzae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Burkholderia cepacia complex* czy NTM. W celu zapobieżenia zakażeniom bakteryjnym pacjenci z mukowiscydozą powinni unikać osób z objawami infekcji, jak również kąpiele w jacuzzi czy basenach publicznych (źródło zakażeń *Pseudomonas aeruginosa*) [3]. Pomimo stosowania środków ostrożności, infekcje dróg oddechowych są powszechne wśród chorych na mukowiscydozę, a częstość i rodzaj zakażeń jest uzależniony od wieku pacjenta. Szybkie wykrycie i wdrożenie odpowiedniego leczenia jest istotne dla przeciwdziałania pogorszeniu funkcji płuc. Rodzaj stosowanej antybiotykoterapii uzależniony jest od rodzaju patogenu, jak również tego, czy jest to zakażenie pierwszorazowe, przewlekłe czy zaostrzenie chronicznej infekcji [3], [4]. Ogólne zasady doboru antybiotyków przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Zasady doboru antybiotyku w zależności od flory bakteryjnej układu oddechowego [4].

Rodzaj patogenu		Leczenie
Leczenie empiryczne przy braku wyniku badań bakteriologicznych		aminoglikozyd + ceftazydym
Potwierdzona obecność w wydzielinie oskrzelowej	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>	amoksycylina, amoksycylina z kwasem klawulanowym, ceftriakson, cefotaksym
	<i>Staphylococcus aureus</i>	- lekki przebieg zakażenia: kloksacylina, amoksycylina z kwasem klawulanowym, kotrimoksazol, klindamycyna - ciężki przebieg zakażenia (dożylnie): kloksacylina, amoksycylina z kwasem klawulanowym, klindamycyna - szczepy metycylinyoporne (MRSA): linezolid, wankomycyna z rifampicyną, teikoplanina
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> - nowe zakażenie (również u chorych bez klinicznych objawów zaostrzenia)	ciprofloksacyna doustnie przez 3 tygodnie + kolistyna lub tobramycyna wziewnie przez 3 miesiące lub aminoglikozyd + ceftazydym lub piperacylina
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> - zakażenie przewlekłe	dożylnie leczenie zaostrzeń zgodnie z wynikiem lekowrażliwości oraz sekwencyjna lub ciągła antybiotykoterapia wziewna
	<i>Burkholderia cepacia</i>	wyhodowanie tej bakterii w plwocinie wymaga jednoznacznego potwierdzenia i przeprowadzenia antybiotykoterapii dożylniej przez 2-3 tygodnie zgodnie z antybiogramem; zakażeni wymagają bezwzględnej izolacji od innych chorych na mukowiscydozę

Pierwszorazowe zakażenie *Pseudomonas aeruginosa* – leczenie powinno być wdrożone niezwłocznie (nie później niż 4 tygodnie od momentu uzyskania dodatniego wyniku posiewu). Do stosowanych schematów terapeutycznych zalicza się:

- u młodszych dzieci – dwulekową celowaną antybiotykoterapię dożylną (zgodną z wynikami antybiogramu) przez 14 dni, a następnie kolistynę w nebulizacji przez 3 miesiące,
- u starszych dzieci i dorosłych – ciprofloksacynę przez 3 tygodnie, a następnie kolistynę lub tobramycynę w nebulizacji,

- u dzieci powyżej 6 roku życia – tobramycynę w nebulizacji przez 28 dni (aktualnie opcja pełnopłatna w Polsce) [3], [4].

Przewlekłe zakażenie *Pseudomonas aeruginosa* – stanowi podstawę do rozpoczęcia przewlekłej antybiotykoterapii wziewnej [3], [4]. Ma ono na celu redukcję masy biofilmu bakteryjnego oraz długofalowe ograniczenie namnażania komórek bakteryjnych. Przewagą tej drogi podania leku jest osiągnięcie wysokich stężeń w drogach oddechowych i dzięki temu łatwiejsze przenikanie do trudno dostępnej dla antybiotyków, gęstej i lepkiej wydzieliny oskrzelowej. Jednocześnie po wziewnym podaniu leku jego stężenie w surowicy jest śladowe, co znacznie redukuje ryzyko wystąpienia ogólnych działań niepożądanych, w porównaniu antybiotykami stosowanymi ogólnoustrojowo (doustnie, dożylnie) [20]. Do stosowanych schematów terapeutycznych zalicza się:

- wziewne preparaty tobramycyny co drugi miesiąc (w cyklach 28-dniowych) do końca życia, niezależnie od antybiotykowrażliwości i stopnia zaawansowania choroby płuc (leczenia refundowane w Polsce w ramach programu lekowego) – u dzieci powyżej 6. roku życia,
- aztreonam (wysoki koszt leczenia),
- kolistynę w nebulizacji (powszechnie stosowana w Polsce) [3], [4], [13].

Dawkowanie antybiotyków wziewnych u pacjentów z mukowiscydozą przedstawiono w Tabeli 13.

Tabela 13. Dawkowanie antybiotyków wziewnych u chorych na mukowiscydozę [3].

Antybiotyk	Spektrum działania	Dzieci	Dorośli	Liczba dawek/dobę	Uwagi
tobramycyna w nebulizacji	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>6. roku życia: 2×300 mg/dobę	2×300 mg/dobę	2	naprzemienne cykle 28-dniowe co 2. miesiąc, pomiędzy cyklami mogą być stosowane nebulizacje z kolistyny
tobramycyna – postać proszkowa (DPI)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>6. roku życia: 2×4 kaps. a 28 mg (112 mg)	2×4 kaps. a 28 mg (112 mg)	2	naprzemienne cykle 28-dniowe co 2. miesiąc, dawki – jeśli to możliwe – powinny być podawane w odstępach 12-godzinnych, nie krótszych jednak niż 6 godzin
kolistymetat sodowy*	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<8. roku życia: 2×1 mln IU >8. roku życia: 2×1–2 mln IU**	2-3 mln IU/ dawkę*	2-3	by zmniejszyć bronchospazm, należy: rozcieńczyć lek wodą do iniekcji i przed nebulizacją podać beta-mimetyk
Promixin (Colistin)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<8. roku życia: 2×500 tys. IU >8. roku życia: 2×1 mln IU**	2×1 mln IU*	2	jw.; pierwsza dawka powinna być podana w szpitalu z wykonaniem spirometrii przed i po podaniu leku
kolistymetat – postać proszkowa (DPI)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>6. roku życia: 2×125 mg (=1,66 mln IU)	2×125 mg (=1,66 mln IU)	2 (najlepiej w odstępie 12 godzin)	stosowanie przewlekłe; lek jest źle tolerowany przez dzieci
aztreonam lysine w nebulizacji (Cayston)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>6. roku życia: 3×75 mg (225 mg/dobę)	3×75 mg (225 mg/dobę)	3; dawki powinny być podawane w odstępie	naprzemienne cykle 28-dniowe; w przerwie podawania leku mogą być stosowane nebulizacje z kolistyny lub tobramycyny;

Quinsair® (lewofloksacyna, roztwór do nebulizacji) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Antybiotyk	Spektrum działania	Dzieci	Dorośli	Liczba dawek/dobę	Uwagi
				co najmniej 4 godzin	zalecane jest stosowanie beta-mimetyku przed każdą dawką leku

*1 mg Colistin=30 000 jednostek.

Zaostrzenie zmian oskrzelowo-płucnych (ang. *pulmonary exacerbation*; definicja zaostrzenia przedstawiona w rozdziale 2.4) stanowi poważne zdarzenie w przebiegu mukowiscydozy i u około 30% pacjentów powoduje nieodwracalne pogorszenie wskaźników spirometrycznych; wielokrotne zaostrzenia przyspieszają pogorszenie czynności płuc. Leczenie zaostrzeń powinno się opierać na wynikach ostatnio wykonanych posiewów wydzieliny z dróg oddechowych oraz ocenie zaawansowania choroby i nasilenia objawów klinicznych. W grupie pacjentów w dobrym stanie należy rozpocząć antybiotykoterapię doustną, natomiast w przypadku ciężkiego zaostrzenia, zaawansowanej choroby, wystąpienia powikłań lub braku poprawy po leczeniu ambulatoryjnym pacjent powinien być skierowany do szpitala w celu wdrożenia antybiotykoterapii dożyłnej [3].

Leczenie zaostrzeń przewlekłych zakażeń dróg oddechowych wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* prowadzi się najczęściej drogą dożylną i jest to zawsze antybiotykoterapia skojarzona, dwulekowa. Chociaż w przypadku utrwalonego zakażenia całkowite wyleczenie *P. aeruginosa* jest praktycznie niemożliwe, agresywna antybiotykoterapia pozwala zredukować masę biofilmu, co przekłada się na złagodzenie objawów klinicznych. W tym celu stosuje się leki aktywne wobec *P. aeruginosa*, najczęściej kojarząc antybiotyk β-laktamowy (cefalosporyny III lub IV generacji, karbapenemy, monobaktamy, penicyliny półsyntetyczne działające na *P. aeruginosa*) z aminoglikozydem lub kolistyną [20].

Zakażenia krzyżowe

Istnieje ryzyko przenoszenia zakażenia pomiędzy pacjentami z mukowiscydozą; nabycie nowego patogenu może niekorzystnie wpłynąć na przebieg choroby oskrzelowo-płucnej. Istotne jest więc przeciwdziałanie zakażeniom krzyżowym w ośrodkach leczenia pacjentów z mukowiscydozą [3], [13].

2.7.2. MONITOROWANIE PRZEBIEGU CHOROBY

Mukowiscydoza jest chorobą nieuleczalną o podłożu genetycznym, w związku z czym stosowanie terapii konieczne jest do końca życia. Monitorowanie objawów choroby powinno obejmować ocenę techniki oczyszczania dróg oddechowych i wykonywania inhalacji oraz przestrzegania przez pacjenta zaleceń terapeutycznych. Ocena kliniczna powinna być przeprowadzana co najmniej co 3 miesiące oraz w razie objawowego pogorszenia stanu zdrowia, natomiast kompleksowa ocena stanu zdrowia – 1 raz w roku [4], [15]. **Badania bakteriologiczne płwociny, płwociny indukowanej lub wymazu z gardła**

wskazane są podczas ambulatoryjnych wizyt kontrolnych, nie rzadziej niż co 3 miesiące [4].

Zestawienie badań kontrolnych zalecanych w przypadku pacjentów z mukowiscydozą przedstawiono w Aneksie, w rozdziale 9.7.

2.7.3. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII ZAKAŻEŃ PŁUC *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* U PACJENTÓW Z MUKOWISCYDOZĄ

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującym od dnia 1 lipca 2019 roku [46], w terapii zakażeń *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą w Polsce refundowanych jest szereg antybiotyków, których zestawienie zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 14. Wykaz leków refundowanych w Polsce w leczeniu zakażeń *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą [46].

Substancja czynna	Produkty lecznicze	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne			
Azithromycinum	Azibiot [®] , Azimycin [®] , AzitroLEK [®] , Azitrox [®] , Azycyna [®] , Azytact [®] , Canbiox [®] , Macromax [®] , Nobaxin [®] , Sumamed [®]	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, wskazanie pozarejestrycyjne objęte refundacją: mukowiscydoza	50%
101.1, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego – płynne postacie farmaceutyczne			
Azithromycinum	AzitroLEK [®] , Azycyna [®] , Sumamed [®]	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, wskazanie pozarejestrycyjne objęte refundacją: mukowiscydoza	50%
106.0, Antybiotyki peptydowe – kolistyna			
Colistinum	Colistin TZF[®] (liofilizat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji i inhalacji)	Mukowiscydoza , wskazania pozarejestrycyjne: <1>pierwotna dyskineza rzęsek; <2>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
1081.0, Tobramycynum			
Tobramycynum	Bramitob [®] , Tobramycin Via pharma [®] , Tobramycyna SUN [®]	Zgodnie z kryteriami włączenia/wykluczenia w ramach programu lekowego B.27.	bezpłatny

W ramach programu lekowego B.27 „Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E 84)” refundowana jest tobramycyna (w postaci roztworu do nebulizacji).

Quinsair® (lewofloksacyna, roztwór do nebulizacji) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Kryteriami włączenia do ww. programu są:

- wiek od 6 lat,
- udokumentowane przewlekłe zakażenie płuc wywołane przez *Pseudomonas aeruginosa*,
- oporność na kolistynę lub udokumentowana nietolerancja kolistyny (nietolerancję kolistyny można wykazać poprzez spadek FEV₁ lub FVC po rozpoczęciu leczenia kolistyną podawaną wziewnie lub poprzez dodatni wynik testu degranulacji bazofilów z kolistyną).

Zarówno u pacjentów pediatrycznych jak i dorosłych stosuje się jedną dawkę tobramycyny (300 mg, czyli zawartość jednego pojemnika) dwa razy na dobę (co 12 godzin) w cyklach trwających 28 dni, naprzemiennie z 28-dniami przerwy. Cykliczne leczenie należy kontynuować do momentu odnoszenia korzyści z terapii przez pacjenta. W Polsce obecne są 3 preparaty zawierające tobramycynę w postaci roztworu do nebulizacji: Tobramycin Via Pharma®, Tobramycyna SUN® oraz Bramitob® [46].

Aztreonam w terapii przewlekłych infekcji dróg oddechowych wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* w przebiegu mukowiscydozy jest finansowany ze środków publicznych w ramach importu docelowego. Zarówno w 2015 roku [14] jak i w latach 2017-2018 [58] został sprowadzony dla 2 pacjentów (w wieku 26 i 30 lat; brak danych na temat linii leczenia).

Jak podkreślono w raporcie z 2019 roku „Opieka nad chorymi na mukowiscydozę w Polsce. Stan obecny i rekomendacje poprawy” [13] w wielu przypadkach poziom refundacji leków stosowanych w leczeniu mukowiscydozy jest niewystarczający lub dostęp do terapii pozostaje ograniczony.

2.8. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych; przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W poniższej tabeli omówiono zidentyfikowane najnowsze wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie, dotyczące leczenia przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą.

Tabela 15. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia przewlekłych zakażeń płuc przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą (lipiec 2019)[^].

Kraj/Region	Organizacja/rok wydania wytycznych/referencja	Zalecana terapia
Polska	Polska grupa ekspertów 2017 [3]	<p><u>Przewlekłe zakażenie płuc <i>Pseudomonas aeruginosa</i></u></p> <p>Nieleczone lub brak powodzenia leczenia pierwszorazowego zakażenia <i>Pseudomonas aeruginosa</i> wiąże się z przejściem w zakażenie o przewlekłym charakterze, definiowanym jako obecność > 50% posiewów dodatnich wykonanych w ciągu ostatniego roku (ocena min. 4 posiewów/rok). Chroniczne zakażenie <i>Pseudomonas aeruginosa</i> stanowi podstawę do rozpoczęcia przewlekłej wziewnej antybiotykoterapii. Wytyczne wyszczególniają następujące antybiotyki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tobramycynę w postaci wziewnej co drugi miesiąc w cyklach 28-dniowych do końca życia, niezależnie od antybiotykowrażliwości i stopnia zaawansowania choroby płuc, u pacjentów > 6. roku życia (w Polsce dostępna dla niewielkiej liczby chorych, ze względu na ograniczone kryteria włączenia w programie lekowym), • aztreonam (wysoki koszt leczenia uniemożliwiający stosowanie), • kolistynę w nebulizacji, w postaci przeznaczony do podawania pozajelitowego (szeroko stosowana w Polsce). <p>Spośród antybiotyków w postaci wziewnej wspomniano również o kolistymetacie w postaci proszkowej (DPI), wankomycynie, gentamycynie, meropenie, amikacynie, cefadazyemie, przy czym nie zaznaczono, że ich zastosowanie odnosi się do pierwszorazowego czy przewlekłego zakażenia płuc <i>P. aeruginosa</i>.</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do stosowania lewofloksacyny w postaci roztworu do nebulizacji; wymieniono natomiast lewofloksacynę w postaci doustnej jako możliwość leczenia zakażeń <i>S. aureus</i>, <i>H. influenzae</i>, <i>P. aeruginosa</i> oraz atypowych.</p>

Quinsair® (lewofloksacyna, roztwór do nebulizacji) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Kraj/Region	Organizacja/rok wydania wytycznych/referencja	Zalecana terapia
Polska	Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy 2009 [4]	<p>Utrwalone (przewlekłe zakażenie) płuc <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p>W utrwalonym zakażeniu dróg oddechowych przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> zalecane jest podawanie antybiotyku w inhalacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kolistyny (w trybie ciągłym) – zalecana dawka jednorazowa: 500 000-2 000 000 j.m.; liczba dawek/dobę: 2-3, tobramycyny (w trybie sekwencyjnym) – preparaty tobramycyny do inhalacji są bardziej skuteczne w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>P. aeruginosa</i> u pacjentów z mukowiscydozą; stosuje się je u chorych ≥6. roku życia, w średnim lub dużym zaawansowaniu zmian płucnych – dla poprawy funkcji płuc i zmniejszenia częstości zaostrzeń, u chorych z niewielkimi objawami płucnymi lub asymptomatycznych – do ograniczenia częstości zaostrzeń. Zalecana dawka jednorazowa: 300 mg/2x dobę. <p>W wytycznych zalecono, aby przed inhalacją antybiotyku podać lek rozszerzający oskrzela i wykonać zabieg fizjoterapeutyczny. Do antybiotykoterapii wziewnej należy stosować nebulizatory z regularnie wymienianym filtrem lub usuwać powietrze wydechowe na zewnątrz pomieszczenia.</p>
Europa	European Cystic Fibrosis Society (ECFS) 2018 [59]	<p>W wytycznych nie odniesiono się do stosowania lewofloksacyny w postaci roztworu do nebulizacji.</p> <p>Przewlekłe zakażenie płuc <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p>W przypadku niepowodzenia eradykacji zakażenia <i>Pseudomonas aeruginosa</i> należy rozpoznać przewlekłe zakażenie i rozpocząć długotrwałą antybiotykoterapię wziewną. Wytyczne wyszczególniają następujące antybiotyki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tobramycynę w postaci roztworu do inhalacji, stosowaną w naprzemiennych miesiącach, u pacjentów w wieku ≥6 roku życia, niezależnie od nasilenia choroby płucnej i kontynuację leczenia do końca życia; pomimo braku badań w populacji poniżej 6. roku życia, rekomendowane jest stosowanie ekwiwalentnych dawek w tej populacji chorych. Zarejestrowane dawkowanie tobramycyny to 300 mg, 2x/dobę w cyklach trwających 28 dni, naprzemiennie z 28. dniami przerwy pomiędzy cyklami. Tobramycyna w postaci proszkowej (DPI; TOBI Podhaler) jest równoważna pod względem skuteczności, <ul style="list-style-type: none"> • aztreonam (w postaci lizyny) – jako alternatywa zalecana w europejskich i amerykańskich wytycznych, • kolistymetad (w dawce 2 mln j.m.; 2x/dobę) – szeroko stosowany w Europie, dostępny również w postaci proszkowej. <p>Zaznaczono ponadto, że fizjoterapeuta powinien doradzić w sprawie czasu stosowania wziewnych leków i zastosowania odpowiednich technik inhalacji.</p>
Anglia	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2017 [60]	<p>W wytycznych nie odniesiono się do stosowania lewofloksacyny w postaci roztworu do nebulizacji.</p> <p>Przewlekłe zakażenie płuc <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p>Wytyczne wskazują, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku niepowodzenia antybiotykoterapii z zastosowaniem kursu doustnych lub dożylnych antybiotyków w połączeniu z wziewnymi antybiotykami, należy rozpocząć długotrwałe leczenie antybiotykami wziewnymi – kolistymetatem sodu w postaci roztworu do nebulizacji w ramach I linii leczenia, • w zależności od nasilenia infekcji, należy zastosować doustne antybiotyki lub kombinację dwóch dożylnych antybiotyków z różnych klas dla pacjentów z przewlekłym zakażeniem <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (po niepowodzeniu eradykacji infekcji) wraz z klinicznym pogorszeniem zaostrzenia choroby, • u pacjentów z przewlekłą infekcją, z powtarzającym się pogorszeniem zaostrzenia objawów choroby należy rozważyć zmianę stosowanych antybiotyków, • należy zastosować kolistymetad sodu w postaci suchego proszku do inhalacji (DPI) do leczenia przewlekłych zakażeń <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, jedynie w przypadku korzyści ze stosowania kolistymetatu sodu z jednoczesną nietolerancją nebulizowanej formy podania, zatem terapia tobramycyną byłaby w przeciwnym razie rozpatrywana oraz w przypadku obniżenia ceny leku przez producenta,

Kraj/Region	Organizacja/rok wydania wytycznych/referencja	Zalecana terapia
		<ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z przewlekłą infekcją, z klinicznym pogorszeniem mimo regularnego stosowania wziewnego kolistymetatu sodu, należy rozważyć stosowanie: <ul style="list-style-type: none"> - aztreonamu w postaci roztworu do nebulizacji, - tobramycyny w postaci roztworu do nebulizacji - tobramycyny w formie proszkowej (DPI) – jedynie w przypadku, gdy tobramycyna w postaci roztworu do nebulizacji jest uznana za odpowiednie leczenie, tzn. w przypadku przeciwwskazań, nietolerancji bądź niepowodzeniu leczenia kolistymetatem sodu oraz w przypadku obniżenia ceny leku przez producenta.
Brazylia	Zespół 18 specjalistów w leczeniu mukowiscydozy 2017 [61]	<p>W wytycznych nie odniesiono się do stosowania lewofloksacyny w postaci roztworu do nebulizacji.</p> <p>Przewlekłe zakażenie płuc <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p>Regularne stosowanie antybiotyków wziewnych w zakażeniach <i>P. aeruginosa</i> opóźnia pogorszenie funkcji płuc u pacjentów z mukowiscydozą. W przewlekłym zakażeniu <i>Pseudomonas aeruginosa</i> definiowanym jako obecność >50% postawów dodatnich w ciągu roku, wytyczne zalecają stosowanie*:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tobramycyny (w formie roztworu do nebulizacji) – u pacjentów >6. roku życia, niezależnie od nasilenia choroby, w naprzemiennych cyklach obejmujących 28-dniowe stosowanie tobramycyny (300 mg 2x/dobę) i 28 dni przerwy, • tobramycyny w postaci proszkowej (DPI) – u pacjentów >6. roku życia ze względu na równoważną skuteczność względem roztworu do nebulizacji, skrócenie czasu podania i brak konieczności stosowania nebulizatora, w dawce 112 mg (4 kapsułki po 28 mg) 2x/dobę, • kolistymetatu sodu – w formie roztworu do inhalacji (dawkowanie u pacjentów >10 lat: 2 mln j.m. 2x/dobę lub postaci proszkowej (DPI) – 1 kapsułka 2x/dobę. <ul style="list-style-type: none"> • aztreonamu – w dawce 75 mg 3x/dobę. <p>*dawkowanie zgodne z wytycznymi europejskimi.</p> <p>Zaleca się stosowanie terapii supresyjnej w naprzemiennych miesiącach, w celu zapobiegania rozwojowi oporności. W cięższych przypadkach należy stosować terapię ciągłą lub zmianę stosowanych środków przeciwbakteryjnych. Zalecane jest wykonanie pierwszych inhalacji pod nadzorem, aby umożliwić ocenę występowania skurczu oskrzeli wywołanego lekami. Aby zapewnić lepszą penetrację dróg oddechowych przez antybiotyki rekomenduje się najpierw stosowanie leków rozszerzających oskrzela, higienę oskrzeli przez fizjoterapię klatki piersiowej a następnie zastosowanie antybiotyków.</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do stosowania lewofloksacyny w postaci roztworu do nebulizacji.</p>

Poziom dowodów: 1 (w pięciostopniowej skali, w której 1 oznacza najwyższy poziom dostępnych dowodów naukowych, a 5 – najniższy).

Quinsair® (lewofloksacyna, roztwór do nebulizacji) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Kraj/Region	Organizacja/rok wydania wytycznych/referencja	Zalecana terapia
Anglia	<p>NHS England Clinical Reference Group for Cystic Fibrosis 2014 [62]</p>	<p>Przewlekłe zakażenie płuc <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p>Wszyscy pacjenci z potwierdzonym przewlekłym zakażeniem <i>Pseudomonas aeruginosa</i> powinni otrzymywać nebulizowane/wziewne antybiotyki. Wytyczne zalecają:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kolistymetaz sodu – w leczeniu I linii, w przypadku prawidłowej funkcji płuc przy jednoczesnej przewlekłej infekcji <i>P. aeruginosa</i>; kolistymetaz sodu w postaci proszkowej (DPI) może być stosowany u chorych wcześniej leczonych kolistymetatem sodu w postaci roztworu do nebulizacji, u których przynosiło to korzyści ale wystąpiła nietolerancja lub problemy ze stosowaniem się do zaleceń związanych z nebulizacją, • tobramycynę – w przypadku gdy pomimo kontynuacji terapii i przestrzegania zasad leczenia nastąpiło pogorszenie funkcji płuc lub pojawiła się konieczność zastosowania więcej niż jednego dożylnego kursu antybiotykoterapii w ciągu roku; może być stosowana co miesiąc na przemian z kolistymetatem sodu, • aztreonam – w przypadku dalszego pogarszania się funkcji płuc lub gdy pojawiła się konieczność zastosowania więcej niż dwóch dożylnych kursów antybiotykoterapii w ciągu roku; aztreonam może być stosowany naprzemiennie z kolistyną lub tobramycyną, w zależności od odpowiedzi na leczenie tymi lekami w przeszłości. <p>Wybór leczenia jest uzależniony od uzyskanej na nie odpowiedzi. W przypadku niepowodzenia leczenia antybiotykami wziewnymi, należy rozważyć zmianę antybiotyku. W przypadku nietolerancji/alerгии na antybiotyki, np. kolistymetaz sodu należy rozważyć inne alternatywy – tobramycynę w II linii a aztreonam w III linii leczenia.</p>
Stany Zjednoczone	<p>Zespół ekspertów klinicznych z ang. Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee we współpracy z organizacją Cystic Fibrosis Foundation 2013 [63]</p>	<p>W wytycznych nie odniesiono się do stosowania lewofloksacyny w postaci roztworu do nebulizacji.</p> <p>Wytyczne oparte na przeglądzie systematycznym dostępnych danych literaturowych obejmujących 137 publikacji i dotyczących łącznie 84 badań klinicznych.</p> <p><u>Przewlekłe zakażenie płuc <i>Pseudomonas aeruginosa</i></u></p> <p>Wytyczne zalecają stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tobramycyny w formie wziewnej u pacjentów z chorobą o nasileniu umiarkowanym (40-69% FEV1%) do ciężkiego (<40% FEV1%) ≥ 6. roku życia, z przewlekłe występującym <i>Pseudomonas aeruginosa</i> w posiewach z dróg oddechowych. Chroniczne stosowanie tobramycyny jest silnie rekomendowane w celu poprawy funkcji płuc, jakości życia i redukcji zaostrzeń choroby (pewność odniesionej korzyści: wysoki; szacunek korzyści netto: znaczny; siła rekomendacji: A); • tobramycyny w formie wziewnej u pacjentów z chorobą o łagodnym nasileniu (70-89% FEV1%), ≥ 6. roku życia, z przewlekłe występującym <i>Pseudomonas aeruginosa</i> w posiewach z dróg oddechowych. Chroniczne stosowanie tobramycyny jest rekomendowane w celu poprawy funkcji płuc, jakości życia i redukcji zaostrzeń choroby (pewność odniesionej korzyści: umiarkowana; szacunek korzyści netto: umiarkowany; siła rekomendacji: B); • aztreonamu w formie wziewnej u pacjentów z chorobą o nasileniu umiarkowanym (40-69% FEV1%) do ciężkiego (<40% FEV1%) ≥ 6. roku życia, z przewlekłe występującym <i>Pseudomonas aeruginosa</i> w posiewach z dróg oddechowych. Chroniczne stosowanie aztreonamu jest silnie rekomendowane w celu poprawy funkcji płuc i jakości życia (pewność odniesionej korzyści: wysoki; szacunek korzyści netto: umiarkowany; siła rekomendacji: B); • aztreonamu w formie wziewnej u pacjentów z chorobą o łagodnym nasileniu (70-89% FEV1%), ≥ 6. roku życia, z przewlekłe występującym <i>Pseudomonas aeruginosa</i> w posiewach z dróg oddechowych. Chroniczne stosowanie aztreonamu jest rekomendowane w celu poprawy funkcji płuc i jakości życia (pewność odniesionej korzyści: umiarkowana; szacunek korzyści netto: umiarkowany; siła rekomendacji: B);

Kraj/Region	Organizacja/rok wydania wytycznych/referencja	Zalecana terapia																			
		<ul style="list-style-type: none"> • azytromycyny u pacjentów ≥ 6. roku życia, z przewlekłe występującym <i>Pseudomonas aeruginosa</i> w posiewach z dróg oddechowych. Chroniczne stosowanie azytromycyny jest rekomendowane w celu poprawy funkcji płuc i redukcji zaostrzeń (pewność odniesionej korzyści: wysoka; szacunek korzyści netto: umiarkowany; poziom rekomendacji: B). <p>Dla pacjentów ≥ 6. roku życia, z przewlekłe występującym <i>Pseudomonas aeruginosa</i> w posiewach z dróg oddechowych eksperci stwierdzili, że dostępne dowody nie są wystarczające, aby zalecić lub przeciwwskazać przewlekłe stosowanie innych antybiotyków wziewnych (tj. karbencyliny, ceftazydymu, kolistyny, gentamycyny) w celu poprawy czynności płuc i jakości życia lub redukcji zaostrzeń (pewność odniesionej korzyści: niska).</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do stosowania lewofloksacyny w postaci roztworu do nebulizacji.</p> <p>Sila rekomendacji:</p> <p>A. Komitet zdecydowanie zaleca, aby klinicyści rutynowo stosowali daną terapię. Istnieje duża pewność, że korzyść netto jest znaczna. B. Komitet zaleca, aby klinicyści rutynowo stosowali daną terapię. Istnieje duża pewność, że korzyść netto jest umiarkowana lub istnieje umiarkowana pewność, że korzyść netto jest umiarkowana do znacznej. C. Komitet zaleca, aby lekarze rozważyli zapewnienie tej terapii wybranym pacjentom w zależności od indywidualnych okoliczności. Jednak dla większości osób bez oznak lub objawów istnieje prawdopodobnie niewielka korzyść z tej opcji terapeutycznej. D. Komitet nie zaleca danego leczenia. Istnieje umiarkowana lub wysoka pewność, że terapia nie przynosi korzyści netto lub że szkody przeważają nad korzyściami. Lekarze powinni zniechęcać do korzystania z tej opcji terapeutycznej. I. Komitet stwierdza, że obecne dowody są niewystarczające, aby ocenić równowagę korzyści i ryzyka. Brakuje dowodów, są one złej jakości lub sprzeczne, a równowagi korzyści i ryzyka nie da się ustalić.</p> <table border="1" data-bbox="902 361 1036 1360"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Pewność korzyści netto</th> <th colspan="3">Wielkość korzyści netto (korzyść minus ryzyko)</th> </tr> <tr> <th>Wysoka</th> <th>Umiarkowana</th> <th>Niska</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wysoka</td> <td>A</td> <td>B</td> <td>C</td> </tr> <tr> <td>Umiarkowana</td> <td>A</td> <td>B</td> <td>C</td> </tr> <tr> <td>Niska</td> <td colspan="3">I (niewystarczające dowody)</td> </tr> </tbody> </table>	Pewność korzyści netto	Wielkość korzyści netto (korzyść minus ryzyko)			Wysoka	Umiarkowana	Niska	Wysoka	A	B	C	Umiarkowana	A	B	C	Niska	I (niewystarczające dowody)		
Pewność korzyści netto	Wielkość korzyści netto (korzyść minus ryzyko)																				
	Wysoka	Umiarkowana	Niska																		
Wysoka	A	B	C																		
Umiarkowana	A	B	C																		
Niska	I (niewystarczające dowody)																				
Hiszpania	Grupo Español de Consenso del Tratamiento Antimicrobiano en el Paciente con Fibrosis Quística 2015 [64]	<p>Wszyscy pacjenci z potwierdzonym przewlekłym zakażeniem <i>Pseudomonas aeruginosa</i> powinni otrzymywać nebulizowane/wziewne antybiotyki. Wytyczne zalecają:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciągłe stosowanie kolistyny wziewnej w dawce 0,5-2,0 min jednostek, 2-3/x dobe (poziom rekomendacji IIIA) lub • cykliczne stosowanie (cykle: 28 dni aktywnego leczenia a następnie 28 dni przerwy) tobramycyny wziewnej w dawce 300 mg/2x dobe (sila rekomendacji IA) bądź cykliczne stosowanie tobramycyny w postaci DPI, w dawce 112 mg/2x dobe (poziom rekomendacji IA) lub • cykliczne stosowanie (cykle: 28 dni aktywnego leczenia a następnie 28 dni przerwy) aztreonamu w formie wziewnej w dawce 75 mg/3x dobe (poziom rekomendacji IA). <p>Terapię należy stosować, jeżeli korzyści przewyższają ryzyko. W przypadku umiarkowanej ciężkiej infekcji płuc lub słabej odpowiedzi leczenie cykliczne (składające się z fazy aktywnego leczenia i fazy bez leczenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosować ciągłe antybiotyki wziewne, naprzemiennie/bez przerwy lub z krótszymi niż 28 dni okresami przerwy (poziom rekomendacji IIIB). 																			

Quinsair® (lewofloksacyna, roztwór do nebulizacji) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

Kraj/Region	Organizacja/rok wydania wytycznych/referencja	Zalecana terapia
		<ul style="list-style-type: none"> • łączyć antyseptomonalny antybiotyk doustny lub dożylny zgodnie z wrażliwością, w razie potrzeby, lub w cyklach (co 3–6 miesięcy) (poziom rekomendacji III-B). <p>W wytycznych nie odniesiono się do stosowania lewofloksacyny w postaci roztworu do nebulizacji, jednakże wspomniano, że może być, podobnie jak inne antybiotyki, wkrótce dostępna w Hiszpanii. Wprowadzenie nowych antybiotyków może utworzyć drogę nowym schematom leczenia, w tym leczenia skojarzonego czy rotacyjnego.</p> <p><i>Jakość dowodów:</i> I – oparte na co najmniej jednym randomizowanym badaniu klinicznym; II – oparte na nierandomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych lub badaniach kohortowych lub badaniach kliniczno-kontrolnych, przeprowadzonych (preferowanie) w więcej niż jednym ośrodku; III – na podstawie opinii ekspertów, opartych na doświadczeniu klinicznym i badaniach przypadków. <i>Siła rekomendacji (kategorie):</i> A – oparta na dowodach o dobrej jakości, przemawiająca za zastosowaniem; B – oparta na dowodach o umiarkowanej jakości, przemawiająca za zastosowaniem C – oparta na dowodach o słabej jakości, przemawiająca za zastosowaniem, D – umiarkowana jakość dowodów przemawiająca przeciwko zastosowaniu danej interwencji.</p>

Kolistymetaz sodu jest prolekiem, który po podaniu pozajelitowym ulega przekształceniu w aktywną kolistynę. ^w zestawieniu nie uwzględniono wytycznych odnoszących się jedynie do populacji pediatrycznej pacjentów z mukowiscydozą (w więc innej niż wnioskowana) bądź nieporuszających kwestii związanych z leczeniem zakażeń płuc.

Zgodnie ze zidentyfikowanymi wytycznymi praktyki klinicznej, zarówno polskimi jak i międzynarodowymi, **w przypadku stwierdzenia przewlekłego zakażenia płuc *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, należy rozpocząć wziewną antybiotykoterapię [3], [4], [59], [60], [61], [62], [63], [64] z zastosowaniem kolistyny [3], [4], [59], [60], [61], [62], [64] tobramycyny [3], [4], [59], [60], [61], [62], [63], [64] lub aztreonamu [3], [59], [60], [61], [62], [63], [64].** Jedynie wytyczne ze Stanów Zjednoczonych opracowane przez Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee we współpracy z organizacją Cystic Fibrosis Foundation [63] wymieniają dodatkowo możliwość zastosowania azytromycyny we wnioskowanym wskazaniu.

W zaleceniach opublikowanych przez NICE [60] oraz NHS England Clinical Reference Group for Cystic Fibrosis [62], kolistyna w formie wziewnej rekomendowana jest jako I linia leczenia przewlekłych zakażeń *Pseudomonas aeruginosa*; w przypadku niepowodzenia terapii kolistyną w kolejnych liniach leczenia zastosowanie mają kolejno: tobramycyna (II linia) i aztreonam (III linia). Pozostałe zidentyfikowane wytyczne [3], [4], [59], [63], [64] nie przypisują poszczególnych antybiotyków do konkretnej linii terapii.

Zarówno kolistyna, jak i tobramycyna dostępne są w postaci roztworów do nebulizacji lub suchego proszku do inhalacji (DPI), uważanych za równoważne pod względem skuteczności [59], [60], [61], [62]. Formy w postaci DPI mogą stanowić alternatywę w przypadku problemów z prawidłowym stosowaniem formy nebulizowanej [59], [60], [61], [62].

Żadne z odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej nie odnoszą się bezpośrednio do stosowania lewofloksacyny w postaci roztworu do nebulizacji w analizowanym wskazaniu, tj. leczeniu przewlekłych zakażeń płuc *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, jednakże wytyczne hiszpańskie [64] wspominają, że może ona być, podobnie jak inne antybiotyki, wkrótce dostępna w Hiszpanii a wprowadzenie nowych antybiotyków może utorować drogę nowym schematom leczenia - skojarzonego czy rotacyjnego.

2.9. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z MUKOWISCYDOZĄ I ZAKAŻENIEM PŁUC WYWOŁANYM PRZEZ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Głównym skutkiem mutacji genetycznej genu CFTR, leżącej u podstaw mukowiscydozy, jest choroba płuc, która charakteryzuje się: nieprawidłową wydzieliną w drogach oddechowych, ich niedrożnością, uporczywymi zakażeniami bakteryjnymi i przewlekłym stanem zapalnym, prowadzącym do rozwoju rozstrzenia oskrzeli, postępującego upośledzenia czynności płuc, niewydolności oddechowej i w konsekwencji przedwczesnej śmierci [4], [3]. Przewlekłe zakażenia płuc patologiczną florą bakteryjną, w tym *Pseudomonas aeruginosa*, stanowią główną wtórną przyczynę zgonu pacjentów

z mukowiscydozą, niezwykle istotne znaczenie ma zatem wczesne rozpoznanie infekcji oraz szybkie wdrożenie odpowiedniej terapii [65].

Zakażenia płuc spowodowane *Pseudomonas aeruginosa*, stwierdzane nawet u 80% dorosłych pacjentów z mukowiscydozą [3], [20], a w szczególności przewlekłe infekcje, są niezwykle trudne do wyleczenia. Zastosowanie intensywnej, właściwej dla danego zakażenia antybiotykoterapii zmniejsza częstość zaostrzeń, spowalnia postęp choroby i wydłuża życie chorych na mukowiscydozę [22]. Stosowanie antybiotyków w formie wziewnej stanowi od lat standard w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa*, ponieważ zapewnia wysokie lokalne stężenie leku przy jednoczesnej minimalizacji ekspozycji ogólnoustrojowej [65]. Pomimo dostępności kilku antybiotyków w postaci wziewnej, wciąż istnieje silna, niezaspokojona potrzeba wdrażania i finansowania ze środków publicznych nowych, skutecznych opcji terapeutycznych dla pacjentów w analizowanym wskazaniu z uwagi na:

- nietolerancję lub nieskuteczność stosowanego leczenia – bazując na danych z lat 2012-2015 [14], [41], liczba pacjentów z mukowiscydozą leczonych tobramycyną po nieskuteczności lub nietolerancji kolistyny w Polsce wzrasta każdego roku,
- możliwość pojawienia się oporności na zastosowane leczenie – długotrwałe stosowanie danego antybiotyku może prowadzić do rozwoju oporności; blisko 30% i około 25% szczepów *Pseudomonas aeruginosa* odpowiednio o fenotypie niesłuzowym i śluzowym może być opornych na tobramycynę [6],
- refundację w Polsce aktualnie jedynie trzech leków w analizowanym wskazaniu: kolistyny, tobramycyny (tylko u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, po niepowodzeniu lub nietolerancji kolistyny) [46] i aztreonamu (w ramach importu docelowego, jedynie dla 2 pacjentów) [58], co stanowi istotny problem kliniczny – **oznacza to, że w ramach III linii leczenia, czyli po niepowodzeniu terapii kolistyną i tobramycyną, większość pacjentów nie ma praktycznie dostępu do innych antybiotykoterapii wziewnych, stosowanych przewlekłe, stąd pacjenci muszą stosować doraźne i obciążające leczenie antybiotykami stosowanymi ogólnoustrojowo, jedynie w przypadku zaostrzeń objawów płucnych (aby uzyskać finansowanie aztreonamu w ramach importu docelowego, lekarz prowadzący leczenie danego chorego musi wypełnić, uargumentować i złożyć odpowiedni wniosek do Ministerstwa Zdrowia; wniosek wymaga również zatwierdzenia przez krajowego lub wojewódzkiego konsultanta z danej dziedziny medycyny),**
- istotne obciążenie stosowanym leczeniem – konieczność stosowania kilka razy dziennie kilkunastominutowych inhalacji antybiotykiem [66], [67] czy konieczność przygotowywania samodzielnie odpowiednich roztworów do nebulizacji [68], [69] – zabiegi te są czasochłonne i wymagają dużego zdyscyplinowania chorego; istnieje ryzyko niestosowania się części

2.9. Niezaspokojone potrzeby pacjentów z mukowiscydozą i zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa*.



3. Interwencja wnioskowana.

pacjentów/opiekunów do wymogów skomplikowanej terapii (ang. *poor adherence*) m.in. z powodu braku czasu lub braku akceptacji choroby/uciążliwości leczenia [54].

3. INTERWENCJA WNISKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie lewofloksacyny (produkt leczniczy Quinsair®) w roztworu do nebulizacji (każdy ml roztworu do nebulizacji zawiera lewofloksacynę półwodną w ilości odpowiadającej 100 mg lewofloksacyny; każda ampułka zawiera 240 mg lewofloksacyny), stosowanej wziewnie, do leczenia przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [2]. Produkt leczniczy Quinsair® został dopuszczony do stosowania w analizowanym wskazaniu w Unii Europejskiej w marcu 2015 roku [47], natomiast preparaty zawierające lewofloksacynę stosowane systemowo (takie jak tabletki i roztwory do infuzji) są dopuszczone do obrotu na terenie UE od lat 90. XX wieku [70].

Mechanizm działania

Lewofloksacyna, stanowiąca substancję czynną produktu leczniczego Quinsair®, należy do grupy fluorochinolonów najnowszej generacji. Mechanizm działania lewofloksacyny, podobnie jak innych leków przeciwbakteryjnych z grupy fluorochinolonów obejmuje hamowanie enzymów bakteryjnych – gyrazy DNA i topoizomery IV [2], [71]. Lewofloksacyna jest dobrze poznanym antybiotykiem, o szerokim spektrum działania zarówno wobec bakterii Gram (-) (w tym *Pseudomonas aeruginosa*) i Gram (+), jak też wobec licznych bakterii atypowych, a nawet beztlenowców. Wykazuje aktywność także w stosunku do *Streptococcus pneumoniae* wrażliwych i opornych na penicylinę. Lewofloksacyna jest wysoce skuteczna w zakażeniach: skóry i tkanek miękkich, układu moczowo-płciowego (w tym w przewlekłym zapaleniu prostaty) oraz w infekcjach dróg oddechowych. W porównaniu z innymi fluorochinolonami: ofloksacyną i norfloksacyną największą aktywność wykazuje wobec bakterii tworzących biofilm. Redukując jego masę oraz liczbę kolonii tworzących biofilm, zmniejsza liczbę bakterii, a w konsekwencji ryzyko nawrotów infekcji [20], [71].

Dawkowanie i sposób podania

Produkt leczniczy Quinsair® jest środkiem wydawanym na receptę. Zalecana dawka produktu leczniczego to 240 mg (jedna ampułka) podawana drogą wziewną dwa razy na dobę (możliwie dokładnie co 12 godzin). Analizowaną interwencję przyjmuje się w naprzemiennych cyklach, w których po 28 dniach podawania leku następują 28 dni przerwy w jego podawaniu. Leczenie cykliczne można kontynuować dopóki lekarz uzna, że pacjent odnosi korzyść kliniczną. W przed rozpoczęciem/w trakcie terapii należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych [2].

Dla pacjentów przyjmujących kilka terapii wziewnych zaleca się następującą kolejność ich podawania:

1. leki rozszerzające oskrzela,
2. dornaza alfa,
3. techniki oczyszczania dróg oddechowych,
4. Quinsair®,
5. steroidy wziewne.

Produkt leczniczy Quinsair® należy stosować wyłącznie z nebulizatorem Zirela (łącznie z głowicą Zirela), dostarczonym w opakowaniu, podłączonym do kontrolera eBase lub jednostki centralnej eFlow rapid [2].

Szczegółowe informacje dotyczące: grupy farmakoterapeutycznej, formy podania, postaci farmaceutycznej, dawkowania, schematu oraz okresu podawania, mechanizmu działania lewofloksacyny w postaci roztworu do nebulizacji (produkt leczniczy Quinsair®) zostały przedstawione w rozdziale 9.1.

Potencjał badań klinicznych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lewofloksacyny w formie roztworu do nebulizacji (inhalacji) u pacjentów z mukowiscydozą i przewlekłym zakażeniem płuc *Pseudomonas aeruginosa* oceniano w 2 randomizowanych badaniach klinicznych [2], porównujących analizowaną interwencję względem placebo [72], [73].

Porównanie względem placebo

Do badań włączono pacjentów dorosłych i nastoletnich (w wieku od ≥ 12 do < 18 lat i o masie ciała ≥ 30 kg) z mukowiscydozą i przewlekłym zakażeniem *Pseudomonas aeruginosa*. Chorzy zrandomizowani do grupy badanej otrzymywali przez 28 dni (1 cykl terapii) lewofloksacynę w formie wziewnej, w dawce 240 mg dwa razy na dobę, natomiast pacjenci w grupie kontrolnej – placebo [2], [72], [73].

Przeprowadzona analiza skuteczności klinicznej wykazała, że stosowanie lewofloksacyny w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z mukowiscydozą i przewlekłym zakażeniem *Pseudomonas aeruginosa* wiąże się z:

- istotną statystycznie ($p < 0,05$) poprawą względnej wartości należnej FEV₁ względem stanu początkowego [2], [72], [73],
- istotnym statystycznie ($p < 0,05$) obniżeniem koncentracji *Pseudomonas aeruginosa* w płwocinie [72], [73],
- nieistotną statystycznie ($p > 0,05$), ale istotną klinicznie poprawą w zakresie objawów ze strony układu oddechowego ocenianego w kwestionariuszu do oceny jakości życia pacjentów z mukowiscydozą (CFQ-R) [73],

- istotną statystycznie ($p < 0,05$) redukcją konieczności stosowania dodatkowych leków przeciwbakteryjnych (antybiotyków) [73].

Profil bezpieczeństwa

Lewofloksacyna jest ogólnie dobrze tolerowana przez pacjentów – we wszystkich badaniach podobny odsetek pacjentów doświadczył co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego w porównaniu do komparatorów (placebo, tobramycyny). Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należą: kaszel/kaszel z odkrztuszaniem (54%), zaburzenia smaku (30%) i zmęczenie/astenia (25%) [2], [72], [73].

Lewofloksacyna w porównaniu z innymi antybiotykami wziewnymi, w tym aztreonamu, niezależnie od linii leczenia – wyniki metaanalizy sieciowej

Wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową wskazują, że lewofloksacyna cechuje się podobną skutecznością w zakresie względnej i bezwzględnej zmiany $FEV_1\%$ oraz koncentracji *Pseudomonas aeruginosa* w płwocinie (po 4. i 24. tygodniach terapii względem wartości początkowej) u pacjentów z mukowiscydozą i przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa*, w porównaniu do innych dopuszczonych do obrotu w Europie i na świecie antybiotyków w formie wziewnej (kolistyna, tobramycyna, aztreonamem 75 mg/3x dziennie). Stosowanie analizowanej interwencji przez 24 tygodnie wiąże się ponadto z niższym ryzykiem hospitalizacji w porównaniu do tobramycyny (nebulizowanej lub w postaci DPI), a także niższym ryzykiem konieczności stosowania dodatkowych antybiotyków w porównaniu do tobramycyny DPI [74] (Tabela 16).

Tabela 16. Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa lewofloksacyny względem innych antybiotyków stosowanych w formie wziewnej w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą na podstawie metaanalizy sieciowej (niezależnie od linii leczenia) [74].

Komparator	Porównanie względem lewofloksacyny	Wartość p
Względna zmiana $FEV_1\%$ po 4 tygodniach, względem wartości wyjściowej – średnia różnica zmian [95% CrI]		
Tobramycyna w nebulizacji	-1,87	>0,05
Aztreonam 75 mg 3x dziennie	5,92	>0,05
Kolistyna w nebulizacji	-8,17	>0,05
Placebo	-5,28 [-11,55; 0,13]	>0,05
Tobramycyna DPI	-2,66	>0,05
Względna zmiana $FEV_1\%$ po 24 tygodniach, względem wartości wyjściowej – średnia różnica zmian [95% CrI]		
Tobramycyna w nebulizacji	-0,55 [-3,91; 2,80]	>0,05
Aztreonam 75 mg 3x dziennie	-2,36 [-7,32; 2,63]	>0,05
Placebo	-9,66 [-15,01; -4,33]	<0,05
Tobramycyna DPI	-2,95 [-10,44; 4,51]	>0,05
Bezwzględna zmiana $FEV_1\%$ po 4 tygodniach, względem wartości wyjściowej – średnia różnica zmian [95% CrI]		
Tobramycyna w nebulizacji	-1,04 [-7,39; 5,29]	>0,05
Aztreonam 75 mg 3x dziennie	2,24 [-6,94; 11,44]	>0,05
Kolistyna w inhalatorze	-2,46 [-1,4; 6,51]	>0,05
Placebo	-2,68 [-7,49; 1,76]	>0,05
Bezwzględna zmiana $FEV_1\%$ po 24 tygodniach, względem wartości wyjściowej – średnia różnica zmian [95% CrI]		
Tobramycyna w nebulizacji	0,28 [-1,36; 1,92]	>0,05

Quinsair® (lewofloksacyna, roztwór do nebulizacji) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Komparator	Porównanie względem lewofloksacyny	Wartość p
Aztreonam 75 mg 3x dziennie	-0,65 [-3,12; 1,82]	>0,05
Kolistyna w inhalatorze	-1,49 [-3,69; 0,70]	>0,05
Placebo	-6,43 [-8,84; -4,02]	<0,05
Zmiana koncentracji <i>Pseudomonas aeruginosa</i> w płwocinie po 4 tygodniach, względem wartości wyjściowej – średnia różnica zmian [95% CrI]		
Tobramycyna w nebulizacji	-0,150 [-0,659; 0,358]	>0,05
Tobramycyna DPI	-0,610 [-1,562; 0,336]	>0,05
Aztreonam 75 mg 2x dziennie	-0,076 [-0,682; 0,531]	>0,05
Aztreonam 75 mg 3x dziennie	-0,095 [-0,622; 0,433]	>0,05
Kolistyna w nebulizacji	0,111 [-0,672; 0,894]	>0,05
Placebo	0,643 [0,309; 0,977]	<0,05
Zmiana koncentracji <i>Pseudomonas aeruginosa</i> w płwocinie po 24 tygodniach, względem wartości wyjściowej – średnia różnica zmian [95% CrI]		
Tobramycyna w nebulizacji	-0,180 [-0,688; 0,329]	>0,05
Tobramycyna DPI	-0,589 [-1,41; 0,231]	>0,05
Placebo	0,221 [-0,36; 0,802]	>0,05
Poprawa objawów ze strony układu oddechowego ocenianego w kwestionariuszu do oceny jakości życia pacjentów z mukowiscydozą (CFQ-R)		
Tobramycyna w nebulizacji	Nieistożna statystycznie (p>0,05) różnica na korzyść lewofloksacyny	
Ryzyko hospitalizacji po 24 tygodniach terapii – OR [95% CrI]		
Tobramycyna w nebulizacji	1,92 [1,01; 3,30]	<0,05
Tobramycyna DPI	2,25 [1,01; 4,34]	<0,05
Placebo	3,16 [1,53; 5,78]	<0,05
Ryzyko konieczności stosowania dodatkowych antybiotyków po 24 tygodniach terapii – OR [95% CrI]		
Aztreonam	0,76 [0,35; 1,47]	>0,05
Tobramycyna w nebulizacji	1,63 [0,93; 2,70]	>0,05
Tobramycyna DPI	2,57 [1,28; 4,65]	<0,05
Placebo	2,86 [1,49; 5,03]	<0,05
Utrata z badania z jakichkolwiek przyczyn po 24 tygodniach terapii – OR [95% CrI]		
Kolistyna	1,65 [0,53; 3,90]	>0,05
Tobramycyna w nebulizacji	0,92 [0,37; 1,85]	>0,05
Tobramycyna DPI	1,58 [0,56; 3,47]	>0,05
Aztreonam	0,51 [0,15; 1,27]	>0,05

CrI- przedział wiarygodności.

Terapia lewofloksacyną, w porównaniu z aztreonamem, wiąże się z porównywalnym ryzykiem konieczności stosowania dodatkowych antybiotyków i utraty z badania z jakichkolwiek przyczyn, po 24 tygodniach leczenia.

Porównanie sposobu podania lewofloksacyny (Quinsair®) z tobramycyną, kolistyną i aztreonamem

W porównaniu ze standardowymi antybiotykami wziewnymi (Tabela 17), stosowanymi w postaci roztworu do nebulizacji (tobramycyną, kolistyną, aztreonamem), produkt leczniczy Quinsair® (lewofloksacyna) cechuje się łatwiejszym sposobem podania (przez około 5 min; gotowe ampułki do użycia w inhalatorze), co może zmniejszać obciążenie pacjentów wynikające z przygotowania leku do podania, a tym samym przekładać się na lepsze przestrzeganie zaleceń terapii. Ponadto produkt leczniczy Quinsair® [2] nie wymaga szczególnych warunków przechowywania, co dodatkowo wpływa na wygodę korzystania w porównaniu do innych antybiotyków [66], [67], [68], [69], [80].

Tabela 17. Porównanie sposobu podania i schematu leczenia antybiotyków wziewnych (roztworów do nebulizacji) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc *P. aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą.

Parametr	Lewofloksacyna w nebulizacji (Quinsair®) [2]	Tobramycyna w nebulizacji (Bramitob®) [66], [67]	Kolistyna w nebulizacji (Colistin TZF®) [68], [69]	Aztreonam w nebulizacji (Cayston®) [83]
Liczba podań w ciągu doby	240 mg 2x dobę (co 12 godzin). Gotowy pojemnik (ampułka) do umieszczenia w nebulizatorze.	300 mg 2x dobę (co 12 godzin). Gotowy pojemnik (ampułka) do umieszczenia w nebulizatorze.	Dzieci ≥2 lat i dorośli: 1-2 mln IU 2x dobę. Odpowiednią dawkę kolistyny bezpośrednio przed podaniem rozpuścić w 2-4 ml wody do wstrzykiwań lub 0,9% roztworu chlorku sodu. Podawać w inhalatorze.	Dorośli i dzieci: 75 mg 3x/dobę (w odstępach co najmniej co 4 godziny). Na każdą dawkę składa się jedna fiołka z lekiem Cayston® wymieszana z jedną ampulką rozpuszczalnika. Cayston® musi być wymieszany z rozpuszczalnikiem przed przyjęciem wziewnym przez nebulizator. Przygotowany roztwór należy wykorzystać w ciągu 8 godzin
Schemat leczenia	Codziennie przez 28 dni, następnie 28-dniowa przerwa, podczas której nie stosuje się leku. Po przerwie rozpoczyna się kolejny cykl leczenia.	Codziennie przez 28 dni, następnie 28-dniowa przerwa, podczas której nie stosuje się leku. Po przerwie rozpoczyna się kolejny cykl leczenia.	Ciągły	Codziennie przez 28 dni, następnie 28-dniowa przerwa, podczas której nie stosuje się leku. Po przerwie rozpoczyna się kolejny cykl leczenia.
Długość czasu podania	Podanie leku za pomocą nebulizatora trwa około 5 minut.	Podanie leku za pomocą nebulizatora trwa około 15 minut.	W zależności od inhalatora.	Podanie leku za pomocą nebulizatora trwa 2-3 min.
Warunki przechowywania	Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku.	Przechowywać w lodówce (2-8°C).	Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.	Przechowywać w lodówce (2-8°C). Nietworzone fiołki można także przechowywać poza lodówką, lecz w temperaturze poniżej 25°C przez maksymalnie 28 dni

Podsumowanie

Ze względu na unikatowe skojarzenie skuteczności i bezpieczeństwa, lewofloksacyna stanowi nową, ważną alternatywę w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, leczonych wcześniej innymi antybiotykami wziewnymi. Analizowana interwencja cechuje się porównywalną skutecznością względem antybiotyków wziewnych stosowanych w analizowanym wskazaniu, m.in. aztreonamu, i jest ogólnie dobrze tolerowana przez pacjentów. Podawanie lewofloksacyny 2 razy na dobę za pomocą nebulizatora Zirela (łącznie z głowicą Zirela), podłączonego do kontrolera eBase lub jednostki centralnej eFlow rapid umożliwia aplikowanie lewofloksacyny w pełnej dawce w ciągu zaledwie 5 minut, co przekłada się na większy komfort stosowania.

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

W trakcie podejmowania decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – lewofloksacyny w postaci roztworu do nebulizacji (produkt leczniczy Quinsair®) stosowanej w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, brano pod uwagę: zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), polską praktykę kliniczną, charakterystykę populacji docelowej, finansowanie wybranych produktów ze środków publicznych i ich wykorzystanie w Polsce oraz stanowisko ekspertów klinicznych. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [75] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [76], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPparatorów (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH) STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Jako potencjalne komparatory dla lewofloksacyny (w postaci roztworu do nebulizacji) stosowanej w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą rozważono wszystkie substancje czynne, których stosowanie w tym wskazaniu jest zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w Polsce, a także na świecie. Aktualnie standardem leczenia we wnioskowanej populacji jest przewlekła terapia antybiotykami w formie wziewnej:

- kolistyną (w postaci roztworu do nebulizacji lub DPI) [3], [4], [59], [60], [61], [62], [64],
- tobramycyną (w postaci roztworu do nebulizacji lub DPI) [3], [4], [59], [60], [61], [62], [63], [64],
- aztreonamem (w postaci roztworu do nebulizacji) [3], [59], [60], [61], [62], [64].

Wytyczne [63] wskazują również na możliwość zastosowania azytromycyny w analizowanym wskazaniu. W polskich rekomendacjach antybiotyków ten jest także zalecany u pacjentów z mukowiscydozą, zwłaszcza tych z kolonizacją dróg oddechowych przez *Pseudomonas aeruginosa*. Podkreśla się jednak, że azytromycyna jest zalecana z uwagi na jej działanie immunomodulujące a nie przeciwbakteryjne i stosowana jest wspomagająco, równoległe do antybiotykoterapii wziewnej. Głównymi, pozaantybiotykowymi właściwościami azytromycyny jest działanie przeciwzapalne, antyadhezyjne, hamowanie wytwarzania egzoenzymów bakteryjnych oraz hamowanie ruchu bakterii [3]. Przyniesione powyżej argumenty wskazują, że azytromycyna stosowana jest w Polsce, jedynie jako środek wspomagający w leczeniu przewlekłych zakażeń *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, stąd też została wykluczona z grona potencjalnych komparatorów dla lewofloksacyny.

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku, w ramach przedłożonej analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [76]; wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego od dnia 1 marca 2018 roku [46], spośród wymienionych powyżej substancji czynnych refundowane są w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa*:

- **kolistyna, jedynie w postaci liofilizatu do sporządzania roztworu do nebulizacji (w ramach wykazu A.1; brak ograniczeń co do wieku pacjentów; populacja wnioskowana odpowiada populacji, w której refundowana jest kolistyna),**
- **tobramycyna jedynie w postaci roztworu do nebulizacji (w ramach programu lekowego B.27 u pacjentów ≥ 6 roku życia, z nietolerancją lub opornością na kolistynę; populacja wnioskowana zawiera się w populacji, w której refundowana jest tobramycyna),**

a stanowisko ankietowanego przez Centrum HTA czołowego eksperta w leczeniu mukowiscydozy, prof. dr hab. Doroty Sands, potwierdziło zastosowanie w praktyce klinicznej w Polsce ww. leków [21]. Kolistyna stosowana jest w ramach I linii leczenia, natomiast tobramycyna, zgodnie z programem lekowym, w II linii leczenia.

Tobramycyna w postaci DPI nie była dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT [85] w analizowanym wskazaniu, natomiast kolistyna w postaci DPI (produkt leczniczy Colobreathe®) w 2015 roku otrzymała negatywną rekomendację zarówno Rady Przejrzystości [83] jak i Prezesa AOTMiT [84] we wskazaniu obejmującym leczenie przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów w wieku ≥ 6 lat. Brak/negatywne rekomendacje finansowe Rady Przejrzystości [83], jak i Prezesa AOTMiT [84] dotyczące zastosowania kolistyny czy tobramycyny w formie DPI oznaczają, że w najbliższym czasie oba preparaty w formie DPI prawdopodobnie nie będą refundowane ze środków publicznych w Polsce i nie będą stanowiły potencjalnych komparatorów dla lewofloksacyny w analizowanym wskazaniu.

Zapisy proponowanego programu lekowego [1] przewidują, że lewofloksacyna w postaci roztworu do nebulizacji będzie stosowana w ramach III linii terapii, tj. u pacjentów, u których wystąpiła nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną, co oznacza, że zarówno kolistyna jak i tobramycyna nie stanowią komparatora dla wnioskowanej interwencji.

Ponadto, w ramach importu docelowego finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu jest aztreonam (produkt leczniczy Cayston®) w postaci proszku do sporządzania roztworu do nebulizacji. Zgodnie z danymi z Ministerstwa Zdrowia lek ten był sprowadzany zarówno w 2015 roku [14], jak i w latach 2017-2018 roku [58] dla 2 pacjentów (w wieku 26 i 30 lat; brak danych na temat

linii leczenia). Ankietowany przez Centrum HTA ekspert kliniczny w leczeniu mukowiscydozy w Polsce, spośród preparatów stosowanych w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, oprócz kolistyny i tobramycyny, wynienił również aztreonam (sprowadzany w ramach importu docelowego). Polskie wytyczne praktyki klinicznej [3] podkreślają jednakże, że wysoki koszt leczenia preparatami zawierającymi aztreonam praktycznie uniemożliwia ich stosowanie (w przypadku braku refundacji).

Biorąc pod uwagę finansowanie ze środków publicznych kolistyny i tobramycyny oraz konieczność uzasadnienia klinicznej potrzeby terapii aztreonamem w celu uzyskania zgody na import docelowy, można założyć, że istnieje bardzo wysokie prawdopodobieństwo, że lek ten jest stosowany w przypadku pacjentów w ramach III linii leczenia przewlekłego zakażenia płuc wywołanego przez *Pseudomonas aeruginosa*. Pomimo, że aztreonam jest refundowany w Polsce u nielicznych chorych, to uwzględniając szacunkową liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia lewofloksacyną w analizowanym wskazaniu, która wynosi kilkanaście osób (rozdział 2.6.2), odsetek pacjentów leczonych preparatem Cayston® (aztreonam) jest relatywnie wysoki (kilkanaście %); biorąc powyższe pod uwagę lek ten został uznany za potencjalny komparator dla interwencji wnioskowanej (Quinsair®).

Niemniej jednak, aktualnie w Polsce, w ramach III linii terapii, większość pacjentów z analizowanej populacji praktycznie nie ma dostępu do antybiotykoterapii wziewnych, które mogą być stosowane przewlekłe, a chorzy leczeni są jedynie w przypadku wystąpienia zaostrzenia objawów płucnych obciążającą antybiotykoterapią ogólnoustrojową [3], [4], stąd też jako drugi komparator dla analizowanej interwencji uznano placebo (brak stosowania antybiotykoterapii wziewnej).

Uwzględniając wytyczne praktyki klinicznej: polskie i międzynarodowe, praktykę kliniczną stosowaną w Polsce, refundowane opcje terapeutyczne, wykorzystanie w praktyce klinicznej oraz stanowiska ekspertów klinicznych, na interwencje alternatywne (komparatory) do porównania z produktem leczniczym Quinsair® (lewofloksacyna w postaci roztworu do nebulizacji) stosowanym w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa*, u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej, wybrano:

- placebo (brak zastosowania antybiotykoterapii wziewnej), z uwagi na brak praktycznego dostępu do alternatywnych antybiotykoterapii wziewnych w ramach III linii terapii dla większości pacjentów w Polsce,
- aztreonam, ze względu na możliwość zastosowania w analizowanej grupie chorych po uzyskaniu refundacji w ramach importu docelowego.

Zgodność komparatorów zostanie zachowana w analizie klinicznej, ekonomicznej jak i analizie wpływu na budżet płatnika.

Szczegółowe dane dotyczące formy podania, wskazania, dawkowania, mechanizmu działania, środków ostrożności oraz grupy farmakoterapeutycznej aztreonamu (produktu leczniczego Cayston) przedstawiono w Aneksie, w rozdziale 9.1, natomiast dane dotyczące skuteczności klinicznej w porównaniu do lewofloksacyny omówiono w rozdziale 3.

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia zakażeń bakteryjnych (*Pseudomonas aeruginosa*) w przebiegu mukowiscydozy, najlepszymi poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - funkcja płuc oceniana na podstawie zmiany wartości:
 - natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej – FEV₁,
 - FEV₁ wyrażonej jako % wartości należnej (FEV₁%),
 - natężonej pojemności życiowej – FVC,
 - natężonego przepływu wydechowego pomiędzy 25% i 75% FVC - FEF₂₅₋₇₅,
 - ryzyko zaostrzenia objawów płucnych, czas do wystąpienia, czas trwania zaostrzenia objawów płucnych,
 - ryzyko dodatkowej antybiotykoterapii/hospitalizacji z powodu zaostrzenia objawów choroby, czas do konieczności zastosowania i/lub czas trwania dodatkowej antybiotykoterapii przeciwko *Pseudomonas aeruginosa*,
 - zmiana stężenia *Pseudomonas aeruginosa* w plwocinie,
 - ocena mikrobiologiczna posiewów z dróg oddechowych/plwociny wraz z oceną wrażliwości na antybiotyki wyizolowanych szczepów bakterii,
 - zmiana jakości życia (zmiana stopnia nasilenia objawów ze strony układu oddechowego oraz innych domen) oceniana na podstawie kwestionariusza CFQ-R (ang. *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*),
 - ocena stopnia stosowania się do zaleceń terapii, obciążenia terapią,
 - LCI (ang. *lung clearance index*) – wskaźnik oczyszczania płuc,
- profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
 - jakichkolwiek działań/zdarzeń niepożądanych,
 - ciężkich (ang. *serious*) działań/zdarzeń niepożądanych,
 - działań/zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
 - wycofania z badania z powodu działań/zdarzeń niepożądanych,
 - zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.

W raporcie poświęconym punktom końcowym, ocenianym w badaniach prowadzonych wśród pacjentów z mukowiscydozą, zmianę wartości FEV1 uznano za najważniejszy punkt końcowy, pozwalający na ocenę funkcji płuc. U pacjentów z zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa* dochodzi do szybszego obniżenia tego wskaźnika, w porównaniu z chorymi niezainfekowanymi; podobnie jak wartości innych parametrów do oceny funkcji płuc, tj. FVC czy FEF₂₅₋₇₅ [100]. Z kolei do drugorzędowych punktów końcowych zaliczono: czas do wystąpienia zaostrzenia objawów płucnych, ryzyko hospitalizacji,

konieczności zastosowania dożylnych środków przeciwdrobnoustrojowych, ocenę obciążenia terapią, ocenę jakości życia z zastosowaniem kwestionariusza CFQ-R.

Kwestionariusze do pomiaru jakości życia u chorych na mukowiscydozę (poprawiony kwestionariusz CF [CFQ-R] oraz Kwestionariusz Dotyczący Jakości Życia Chorych na Mukowiscydozę [CFQoL]) są uważane za sprawdzone narzędzia z wykazaną wiarygodnością, trafnością wewnętrzną oraz czułością. Ponieważ zaostżenia ze strony układu oddechowego wiążą się z bardziej nasilonymi objawami infekcji płuc i gorszą percepcją stanu zdrowia, kwestionariusze te stanowią ważne narzędzie oceny klinicznej. Europejska Agencja Medyczna zaleca stosowanie pomiarów jakości życia związanej ze zdrowiem w badaniach klinicznych dotyczących mukowiscydozy jako dodatkową korzyść obok wykazania skuteczności leczenia [56].

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej analizowanej interwencji.

6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU PACJENTÓW Z MUKOWISCYDOZĄ

6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA I KOMPARATOR W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej (lewofloksacyny) oraz komparatora (aztreonamu), w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą.

Tabela 18. Oceniana interwencja wnioskowana (lewofloksacyna) oraz komparator (aztreonam) w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej (RK), Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących wnioskowanego wskazania – przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą (lipiec 2019).

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
Lewofloksacyna [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [85]	Brak opinii [85]	Brak opinii [85]
Aztreonam [komparator]	Brak opinii [85]	Brak opinii [85]	Brak opinii [85]

Zarówno Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości jak i Prezes AOTMiT nie oceniały dotychczas zasadności finansowania ze środków publicznych lewofloksacyny w postaci roztworu do nebulizacji (interwencji wnioskowanej) jak również komparatora (aztreonamu, proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do nebulizacji), w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą [85].

6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA I KOMPARATOR W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla lewofloksacyny w postaci roztworu do nebulizacji (interwencji wnioskowanej) i aztreonamu (komparatora, proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do nebulizacji) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą. Decyzje światowych agencji oceny technologii medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 19. Oceniana interwencja wnioskowana (lewofloksacyna, w postaci roztworu do nebulizacji) i komparator (aztreonam, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do nebulizacji), w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wnioskowanego wskazania – przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą (lipiec 2019).

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Lewofloksacyna [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [86]	-
	Aztreonam [komparator]	Pozytywna rekomendacja – warunkowa [87] PBAC zarekomendował refundację aztreonamu (Cayston®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do nebulizacji) w leczeniu potwierdzonego zakażenia <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u pacjentów z mukowiscydozą, po	Lipiec 2012

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
		minimalizacji kosztów w porównaniu do tobramycyny w postaci roztworu do inhalacji.	
		Negatywna rekomendacja [88] PBAC odrzucił wniosek o refundację aztreonamu (Cayston®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do nebulizacji) z uwagi na wysokie koszty stosowania i niepewność co do stosunku kosztów do efektywności.	Listopad 2010
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Lewofloksacyna [Interwencja wnioskowana]	Pozytywna rekomendacja – warunkowa [89] Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków (CDEC; ang. <i>Canadian Drug Expert Committee</i>) agencji CADTH rekomenduje refundację lewofloksacyny (Quinsair®; roztwór do inhalacji) w leczeniu pacjentów w wieku 18 lat lub starszych z mukowiscydozą i przewlekłymi zakażeniami płucnym <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , pod następującymi warunkami: - lek będzie przepisywany przez lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu mukowiscydozy, - lek nie będzie stosowany w połączeniu z innym wziewnym antybiotykiem do leczenia zakażenia płuc <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , jednocześnie lub na cykl terapii antybiotykami, - cena leku nie przekroczy najtańszej dostępnej wskazanej wziewnej alternatywy przeciwdrobnoustrojowej.	Listopad 2016
	Aztreonam [komparator]	Pozytywna rekomendacja [90] CDEC agencji CADTH rekomenduje refundację aztreonamu (Cayston®; roztwór do inhalacji) w leczeniu pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej mukowiscydozą i przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , u których nastąpiło pogorszenie stanu klinicznego pomimo stosowania tobramycyny w postaci wziewnej.	Lipiec 2011
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Lewofloksacyna [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [91]	-
	Aztreonam [komparator]	Brak opinii [91]	-
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Lewofloksacyna [Interwencja wnioskowana]	Pozytywna rekomendacja [92] SMC rekomenduje refundację lewofloksacyny (Quinsair®; roztwór do nebulizacji) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą w ramach III linii leczenia, po kolistymetacie sodowym (pierwszej linii) i tobramycynie (drugiej linii).	Czerwiec 2016
	Aztreonam [komparator]	Pozytywna rekomendacja [93] SMC rekomenduje refundację aztreonamu (Cayston®; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu nebulizacji) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u pacjentów ≥6 roku życia z mukowiscydozą, po niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia kolistymetatem sodu i tobramycyną.	Grudzień 2014
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Lewofloksacyna [Interwencja wnioskowana]	Pozytywna rekomendacja [94] AWMSG rekomenduje refundację lewofloksacyny (Quinsair®; roztwór do nebulizacji) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> jedynie u dorosłych pacjentów, którzy nie reagują lub nie tolerują leczenia II linii z zastosowaniem tobramycyny.	Listopad 2016
	Aztreonam [komparator]	Pozytywna rekomendacja – warunkowa [95] AWMSG rekomenduje refundację aztreonamu (Cayston®) w ramach III linii terapii przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> pacjentów ≥6 roku życia, którzy nie reagują lub nie tolerują leczenia z zastosowaniem kolistymetatu sodu i tobramycyny, w postaci roztworu do nebulizacji.	Marzec 2013

Quinsair® (lewofloksacyna, roztwór do nebulizacji) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
Haute Autorité de Santé (HAS)	Lewofloksacyna [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [96]	-
	Aztreonam [komparator]	<p>Pozytywna rekomendacja [97]</p> <p>HAS podtrzymuje pozytywną rekomendację dotyczącą refundacji aztreonamu Cayston®; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu nebulizacji) w leczeniu pacjentów ≥6 roku życia z mukowiscydozą i przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (pierwsza pozytywna rekomendacja została wydana w marcu 2013 roku i dotyczyła terapii dorosłych pacjentów, natomiast w październiku 2013 rekomendacja została rozszerzona o populację pediatryczną w wieku 3-17 lat).</p> <p>Proponowany poziom refundacji: 65%.</p>	Kwiecień 2018
Der Gemeinsamer Bundesausschuss (G-Ba)	Lewofloksacyna [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [98]	-
	Aztreonam [komparator]	Brak opinii [98]	-
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Lewofloksacyna [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [99]	-
	Aztreonam [komparator]	Brak opinii [99]	-

Aktualnie 3 światowe agencje oceny technologii medycznych: kanadyjska CADTH, szkocka SMC oraz walijska AWMSG oceniały lewofloksacynę (produkt leczniczy Quinsair®) i przedstawiły opinie na temat zasadności jej finansowania.

Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków (CDEC) agencji CADTH w listopadzie 2016 roku wydał pozytywną rekomendację odnośnie refundacji lewofloksacyny (Quinsair®; roztwór do inhalacji) w leczeniu pacjentów w wieku 18 lat lub starszych z mukowiscydozą i przewlekłymi zakażeniami płuc *Pseudomonas aeruginosa*, jeżeli m.in. cena leku nie przekroczy najtańszej dostępnej wskazanej wziewnej alternatywy przeciwdrobnoustrojowej [89]. Szkocka agencja SMC wydała w czerwcu 2016 roku [92] pozytywną rekomendację finansową dla lewofloksacyny (Quinsair®; roztwór do nebulizacji) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, przy czym zaleciła stosowanie analizowanego leku w ramach III linii leczenia, po kolistymetacie sodowym (pierwszej linii) i tobramycynie (drugiej linii). W podobny sposób do finansowania ze środków publicznych preparatu Quinsair® odniosła się walijska agencja AWMSG, które zarekomendowała jego refundację w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* jedynie u dorosłych pacjentów, którzy nie reagują lub nie tolerują leczenia II linii z zastosowaniem tobramycyny [94].

Pozostałe światowe agencje oceny technologii medycznych: australijska PBAC, brytyjska NICE, francuska HAS, niemiecka G-Ba oraz szwedzka SBU nie oceniały dotychczas (lipiec 2019) zasadności finansowania lewofloksacyny w formie przeznaczonej do nebulizacji.

Komparator, tj. aztreonam (w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do nebulizacji) uzyskał pozytywne rekomendacje finansowe w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowicydozą od australijskiej agencji PBAC (w lipcu 2012, pod warunkiem minimalizacji kosztów w porównaniu z tobramycyną) [89], kanadyjskiej CADTH (listopad 2011, po pogorszeniu stanu klinicznego w wyniku stosowania kolistyny i tobramycyny) [92], szkockiej SMC [95] i walijskiej AWMSG [97] (odpowiednio w grudniu 2014 i marcu 2013, obie u chorych w wieku co najmniej 6 lat, po niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia kolistyną i tobramycyną) oraz francuskiej HAS (pierwsza w marcu 2013, ostatnia w kwietniu 2018, u chorych w wieku co najmniej 6 lat) [97].

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Proponowany program lekowy: Leczenie lewofloksacyną przewlekłych zakażeń płuc spowodowanych *Pseudomonas aeruginosa* u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E 84).
- [2] Charakterystyka produktu leczniczego Quinsair® (lewofloksacyna, roztwór do nebulizacji).
- [3] Sands D, Walicka-Serzysko K, Doniec Z i wsp. ReKOMendacje PostępowAnia w mukowiscydozie (cystic fibrosis; CF) dla lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej – KOMPAS CF – część 1. *Pediatrics Polska* 2017; 92: 431-445., część 2. *Pediatrics Polska* 2017; 92: 602-614.
- [4] Walkowiak J, Pogorzelski A, Sands D i wsp. Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy 2009. *Standardy Medyczne/ Pediatrics* 2009, tom 6: 352-378.
- [5] International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision, Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta. WHO. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en> (lipiec 2019).
- [6] Iwańska A, Nowak J, Skorupa W, Augustynowicz-Kopeć E. Mikrobiologiczna analiza drobnoustrojów izolowanych z dróg oddechowych dorosłych chorych na mukowiscydozę leczonych w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc. *Postępy Nauk Medycznych* 2015; 4: 282-288. <http://www.czytelniamedyczna.pl/5131,mikrobiologiczna-analiza-drobnoustrojow-izolowanych-z-drog-oddechowych-doroslych.html> (lipiec 2019).
- [7] Defining chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. Editorial. *Journal of Cystic Fibrosis* 2018; 17: 292–293.
- [8] Lubamba B, Dhooghe B, Noel S, Leal T. Cystic fibrosis: Insight into CFTR pathophysiology and pharmacotherapy. *Clinical Biochemistry*, 2012; 45: 1132–1144.
- [9] Mazurczak T, Bal J, Obersztyn E i wsp. Zasady diagnostyki molekularnej mukowiscydozy. Identyfikacja mutacji i zmian polimorficznych w genie cftr. Kryteria i zasady procedury diagnostycznej oraz systemu kontroli jakości badań. Ekspertyza naukowa wykonana na zlecenie Ministerstwa Zdrowia. Warszawa 1999.
- [10] <http://www.mukowiscydoza.edu.pl/przyczyny-i-objawy> (lipiec 2019).
- [11] Stężowska-Kubiak S. Charakterystyka epidemiologiczno-kliniczna polskiej populacji chorych na mukowiscydozę. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych. Poznań 2011. www.wbc.poznan.pl/Content/212709, (lipiec 2019).
- [12] Sobczyńska-Tomaszewska A, Ołtarzewski M, i wsp. NBS CF working group. Newborn screening for cystic fibrosis: Polish 4 years' experience with CFTR sequencing strategy. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(4):391-396.
- [13] Opieka nad chorymi na mukowiscydozę w Polsce. Stan obecny i rekomendacje poprawy. Raport; Ed. SAnds D. Warszawa-Kraków 2019.
- [14] Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją Colobreathe® (kolistymetat sodowy) we wskazaniu: leczenie przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku 6 lat i powyżej. Listopad 2015. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/132/AWA/132_OT_4350_26_COLOBREATHE_kolistymetat_sodo_wy_mukowiscydoza_2015.11.20.pdf (lipiec 2019).
- [15] Smyth A, Bell S, Bojcin S i wsp. Standardy opieki Europejskiego Towarzystwa Mukowiscydozy: wytyczne i najlepsze praktyki. *Pediatrics Polska* 2016; 91S: 30-53/ Smyth AR, Bell SC, Snezana Bojcin S et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *Journal of Cystic Fibrosis* 2014; 13: S23–S42.
- [16] Pressler T, Bohmova C, Conway S i wsp. Chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection definition: EuroCareCF Working Group report. *Journal of Cystic Fibrosis* 2011; 10(2):S57-S78.
- [17] Clinical guidelines for the care of children with cystic fibrosis Royal Brompton Hospital. Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust. 6th edition, 2014.
- [18] Poradnik dla chorych na mukowiscydozę i ich rodziców. http://cf.eqascheme.org/content/files/public/doc/leaflet/leaflet_poland.pdf (lipiec 2019).
- [19] Mazurek H, Mejza F. Mukowiscydoza. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych.* 2014: 637-679.

- [20] Sands D, Milczewska J, Mielus M. Farmakoterapia mukowiscydozy. *Pediatr Dypl.* 2012;16(2):64-73. <https://podyplomie.pl/pediatrica/12218,farmakoterapia-mukowiscydozy> (lipiec 2019).
- [21] Ankieta od eksperta klinicznego dotycząca epidemiologii i metod leczenia przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą. Centrum HTA sp. Z. o.o. Sp. Komandytowa, Kraków, 2019.
- [22] Iwańska A, Nowak J, Skorupa W, Augustynowicz-Kopec E. Analiza częstości izolacji i profil lekooporności drobnoustrojów izolowanych z dróg oddechowych dorosłych chorych na mukowiscydozę leczonych w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w latach 2008–2011. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2013; 81: 105–113.
- [23] Augustynowicz-Kopec E, Skorupa W. Diagnostyka mikrobiologiczna u chorych na mukowiscydozę. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 82: 327–329.
- [24] Høiby N, Ciofu O, Bjarnsholt T. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in cystic fibrosis. *Future Microbiol.* 2010;5(11):1663-1674.
- [25] Ocena zdolności tworzenia biofilmu przez bakterie *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus* izolowane od chorych na mukowiscydozę. <https://oddechzyca.pl/nauka/ocena-zdolnosci-tworzenia-biofilmu-przez-bakterie-pseudomonas-aeruginosa-i-staphylococcus-aureus-izolowane-od-chorych-na-mukowiscydoze/> (lipiec 2019).
- [26] Bronstein MN, Sokol RJ, Abman SH i wsp. Pancreatic insufficiency, growth, and nutrition in infants identified by newborn screening as having cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1992;120(4 Pt 1):533-450.
- [27] Sands D, Umlawska W, Zielińska A. A cross-sectional study of growth, nutritional status and body proportions in children and adolescents at a medical center specializing in the treatment of cystic fibrosis in Poland. *Arch Med Sci.* 2015;11(1):155-163.
- [28] <http://www.mukowiscydoza.net.pl> (lipiec 2019).
- [29] Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC i wsp. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol.* 2001 Feb 15;153(4):345-352.
- [30] Buzzetti R, Alicandro G, Minicucci L i wsp. Validation of a predictive survival model in Italian patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2012 Jan;11(1):24-29.
- [31] de Boer K, Vandemheen KL, Tullis E i wsp. Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2011;66(8):680-685.
- [32] Olszowiec-Chlebna M, Koniarek-Maniecka A, Stelmach W i wsp. Predictors of deterioration of lung function in Polish children with cystic fibrosis. *Archives of Medical Science.* 2016; 12(2): 402-407.
- [33] Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cyst Fibros.* 2008; 7: 450–453.
- [34] Portal Orphanet https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=PL&data_id=49&Disease_Search_diseaseGroup=mukowiscydoza&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Choroba/grupa%20chor%C3%B3b=Mukowiscydoza&title=Mukowiscydoza&search=Disease_Search_Simple (lipiec 2019).
- [35] Jackson AD, Goss CH. Epidemiology of CF: How registries can be used to advance our understanding of the CF population. *J Cyst Fibros.* 2018;17(3):297-305.
- [36] Cystic Fibrosis Foundation. 2017 Patient Registry. Annual Data Report. August 2018. <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2017-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf> (lipiec 2019)
- [37] UK Cystic Fibrosis Registry Annual Data Report 2016. Cystic fibrosis strength in numbers. August 2017.
- [38] Cofta S. Living better and longer with cystic fibrosis. *Adv Respir Med* 2016; 84: 307–309.
- [39] Główny Urząd Statystyczny. Departament Badań Demograficznych i Rynku Pracy. Najważniejsze dane statystyczne z 2016 roku. Warszawa 2017. https://stat.gov.pl/files/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5468/30/1/1/ludnosci_i_ruch_naturalny_w_2016.pdf (lipiec 2019).
- [40] http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/009/RPT/009_102_RPT_OT.434.65.2016_off_label_azytromycyna_w_mukowiscydozie_17.01.10.pdf (lipiec 2019).

- [41] Uchwały Rady NFZ za IV kwartał 2018 <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32019iii,6478.html> (lipiec 2019).
- [42] Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady Unii Europejskiej z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych, https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141_cons-2009-07/reg_2000_141_cons-2009-07_pl.pdf (lipiec 2019).
- [43] Ofierska-Sujkowska G, Jagodzińska-Kalinowska K, Matuszewicz W. i wsp. Choroby rzadkie i sieroce produkty lecznicze ocena dostępności do leczenia w Polsce. *Lek w Polsce* 2012; 03: 26–33.
- [44] Załącznik nr 6 do Zarządzenia nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2014 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-152014dgl,6066.html> (lipiec 2019).
- [45] Zimmermann A, Zimmermann R. Sieroce produkty lecznicze. *Farm. Pol.* 2009; 65(15): 15–18.
- [46] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2019 roku. https://www.gov.pl/documents/292343/436711/Za%C5%82%C4%85cznik_do_obwieszczenia27.06.pdf/2ac80a1c-52ed-0a66-f86a-3e5d55eeac18 (lipiec 2019).
- [47] EMA <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/quinsair> (lipiec 2019).
- [48] Kopciuch D, Zaprutko T, Paczkowska A, Nowakowska E. Costs of treatment of adult patients with cystic fibrosis in Poland and internationally. *Public Health* 2017; 148: 49-55.
- [49] Ameljańczyk T, Czech M, Bator M. Economic and social burden of cystic fibrosis in Poland. Estimates based on patients reported data. *Journal of Health Policy and Outcomes Research* 06/2012.
- [50] Sawicki G, Tiddens H. Managing treatment complexity in cystic fibrosis: Challenges and Opportunities. *Pediatr Pulmonol.* 2012 Jun;47(6):523-33. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ppul.22546/full> (lipiec 2019).
- [51] Cepuch G, Tomaszek L, Pawlik L. Identification of factors determining anxiety, depression and aggression, with particular emphasis on pain in Polish adolescents and young adults with cystic fibrosis. *Family Medicine & Primary Care Review* 2018; 20(2): 112–116.
- [52] Quittner AL, Goldbeck L, Abbott J i wsp. Prevalence of depression and anxiety in patients with cystic fibrosis and parent caregivers: results of The International Depression Epidemiological Study across nine countries. *Thorax.* 2014;69(12):1090-1097
- [53] Dębska G, Mazurek H. Factors related to changes in the quality of life among Polish adolescents and adults with cystic fibrosis over a 1-year period. *Patient Preference and Adherence.* 2015; 9: 1763-1770.
- [54] Orlicz B. Motywacja i mukowiscydoza mogą iść w parze. *Mukowiscydoza* 2014; 36: 21-24.
- [55] Sawicki GS, Sellers DE, Robinson WM. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. *J Cyst Fibros.* 2009;8(2):91-96.
- [56] Stern M, Bertrand DP, Bignamini E i wsp. Standardy opieki Europejskiego Towarzystwa Mukowiscydozy: zarządzanie jakością w zakresie mukowiscydozy. *Pediatrics Polska* 2016; 91S: 59-78.
- [57] Colombo C, Littlewood J. The implementation of standards of care in Europe: State of the art. *Journal of Cystic Fibrosis* 2011; Vol 10 (Suppl): 7-15.
- [58] Orkambi (lumakafator+iwakafator) we wskazaniu: mukowiscydoza mutacja homozygotyczna F508del. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Październik 2018. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/136/RPT/OT.4311.31.2018_Orkambi_mukowiscydoza.pdf (lipiec 2019).
- [59] Castellani C, Duff AJA, Bell SC i wsp. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *Journal of Cystic Fibrosis* 2018; 17: 153–178.
- [60] NICE guideline. Cystic fibrosis: diagnosis and Cystic fibrosis: diagnosis and management (NG78). 2017.
- [61] Athanzio RA, Ferreira da Silva Filho LVR, Vergara AA i wsp. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2017;43(3):219-245.

- [62] NHS England Clinical Reference Group for Cystic Fibrosis. Clinical Commissioning Policy: Inhaled Therapy for Adults and Children with Cystic Fibrosis. December 2014. <https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2015/01/a01-policy-inhld-thrpy-cf.pdf> (lipiec 2019).
- [63] Mogayzel PJ, Nareckas ET, Robinson KA. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, Vol 187 (7): 680-689.
- [64] Cantón R, Máiz L, Escribano A i wsp. Spanish Consensus on the Prevention and Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Bronchial Infections in Cystic Fibrosis Patients. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(3):140–150.
- [65] Döring G, Flume P, Heijerman H i wsp. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J Cyst Fibros*. 2012;11(6):461-79.
- [66] Charakterystyka produktu leczniczego Bramitob® (tobramycyna, roztwór do nebulizacji).
- [67] Ulotka dla pacjenta Bramitob® (tobramycyna, roztwór do nebulizacji) http://www.chiesi.pl/img/prodotti/documenti/463_bramitob_2017.06.20_pil_mahtransfer_chiesi_it.pdf (lipiec 2019).
- [68] Charakterystyka produktu leczniczego Colistin TZF® (kolistyna, liofilizat do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, infuzji i inhalacji).
- [69] Ulotka dla pacjenta Colistin TZF® (kolistyna, liofilizat do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, infuzji i inhalacji).
- [70] Streszczenie EPAR https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/quinsair-epar-summary-public_pl.pdf (lipiec 2019).
- [71] Dutkiewicz S. Lewofloksacyna - fluorochinolon IV generacji. Rola i znaczenie w zakażeniach układu moczowo-płciowego. *Przegląd Urologiczny* 2012/2 (72): 13-16. <http://www.przeglad-urologiczny.pl/artukul.php?2233> (lipiec 2019).
- [72] Flume PA, VanDevanter DR, Morgan EE i wsp. A phase 3, multi-center, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of levofloxacin inhalation solution (APT-1026) in stable cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2016;15(4):495-502.
- [73] Geller DE, Flume PA, Staab D i wsp. Levofloxacin inhalation solution (MP-376) in patients with cystic fibrosis with *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(11):1510-1516.
- [74] Elborn JS, Vataire AL, Fukushima A i wsp. Comparison of Inhaled Antibiotics for the Treatment of Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Lung Infection in Patients With Cystic Fibrosis: Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther*. 2016;38:2204–2226.
- [75] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z 2016 roku. http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (lipiec 2019).
- [76] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20120000388> (lipiec 2019).
- [77] Borawska-Kowalczyk U, Sands D. Determinants of health-related quality of life in Polish patients with CF – adolescents' and parents' perspectives. *Developmental Period Medicine*. 2015; XIX (1): 127-136.
- [78] Pogorzelski A, Waclawik M. FEV1 jako wskaźnik postępu uszkodzeń płuc. *Mukowiscydoza*. 2013; 32: 13-16. <https://docplayer.pl/4934240-Jako-wskaznik-postepu-uszkodzen-pluc-12-dlaczego-u-chorych-na-mukowiscydoze-wykonuje-badania-bronchoskopowe-16.html> (lipiec 2019).
- [79] VanDevanter DR, Pasta DJ, Konstan MW. Treatment and demographic factors affecting time to next pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2015; 14(6): 763-769.
- [80] Charakterystyka produktu leczniczego Cayston® (aztreonam, roztwór do nebulizacji).
- [81] Urbanowicz P. Skomplikowany *Pseudomonas aeruginosa* – portret niezwykle groźnej bakterii. *Aktualności Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków*. 2016; 2: 1-4. http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/Biuletyn/biuletyn-npoa-2016_2.pdf (lipiec 2019).
- [82] Rejestr Produktów Leczniczych <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/#results> (lipiec 2019).

- [83] Colobreathe - stanowisko Rady Przejrzystości
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/132/SRP/U_36_364_151130_stanowisko_148_Colobreathe_w_ref.pdf (lipiec 2019).
- [84] Colobreathe – stanowisko Prezesa AOTMiT
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/132/REK/RP_92_2015_Colobreathe.pdf (lipiec 2019).
- [85] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji – BIP <http://bipold.aotm.gov.pl/> (lipiec 2019).
- [86] PBAC <http://www.pbs.gov.au/pbs/home> (lipiec 2019).
- [87] PBAC <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2012-07/2012-08-24-positive-recommendations> (lipiec 2019).
- [88] PBAC <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2010-11/1st-time-decisions> (lipiec 2019).
- [89] CADTH – Lewofloksacyna https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0493_complete_Quinsair_Nov-23-16.pdf (lipiec 2019).
- [90] CADTH Aztreonam https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Cayston_July-20-2011_e.pdf (lipiec 2019).
- [91] NICE <https://www.nice.org.uk/> (lipiec 2019).
- [92] SMC lewofloksacyna
https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1930/levofloxacin_quinsair_final_june_2016_updated_300716_for_website.pdf (lipiec 2019).
- [93] SMC aztreonam
https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1293/aztreonam_lysine_cayston_resubmission_final_dec_2014_for_website_e.pdf (lipiec 2019).
- [94] AWMSG Quinsair <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1012> (lipiec 2019).
- [95] AWMSG Cayston <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1715> (lipiec 2019).
- [96] HAS <https://www.has-sante.fr/portail/> (lipiec 2019).
- [97] HAS Cayston https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16536_CAYSTON_PIS_RI_Avis2_CT16536.pdf (lipiec 2019).
- [98] G-Ba <https://www.g-ba.de/> (lipiec 2019).
- [99] SBU <https://www.sbu.se/en/> (lipiec 2019).
- [100] EMA. Report of the workshop on endpoints for cystic fibrosis clinical trials. November 2012 EMA/769571/2012 Human Medicines Development and Evaluation. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-workshop-endpoints-cystic-fibrosis-clinical-trials_en.pdf (lipiec 2019).
- [101] <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-172007,2526.html> (lipiec 2019).

8. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia lewofloksacyną w postaci roztworu do nebulizacji, w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego „Leczenie lewofloksacyną przewlekłych zakażeń płuc spowodowanych <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E 84)”[1].	11
Tabela 2. Klasyfikacja mukowiscydozy wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrotwnych ICD-10 [5].	12
Tabela 3. Kryteria diagnostyczne mukowiscydozy [3].	14
Tabela 4. Definicje przewlekłego zakażenia <i>Pseudomonas aeruginosa</i> w zależności od źródła.	15
Tabela 5. Czynniki prognostyczne związane z przeżyciem pacjentów z mukowiscydozą na podstawie modelu opracowanego w Stanach Zjednoczonych [29].	19
Tabela 6. Dane demograficzne z lat 2014-2015, dla pacjentów z mukowiscydozą na podstawie rejestrów z różnych krajów/regionów [35] i Polski (dane z 2012 roku) [13].	20
Tabela 7. Dane demograficzne z lat 2002-2017, dla pacjentów z mukowiscydozą na danych z rejestru prowadzonego w Stanach Zjednoczonych przez Cystic Fibrosis Foundation [36].	21
Tabela 8. Częstość występowania zakażeń <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u pacjentów z mukowiscydozą w zależności od wieku, na podstawie danych z brytyjskiego rejestru pacjentów [37].	22
Tabela 9. Liczba pacjentów z mukowiscydozą (E84; niepowtarzalne numery PESEL) w latach 2009-2016 w Polsce, na podstawie danych z NFZ [14], [40].	23
Tabela 10. Liczba pacjentów z mukowiscydozą (E84; niepowtarzalne numery PESEL) leczonych kolistyną oraz tobramycyną (przewlekłe zakażenia płuc <i>P. aeruginosa</i>) w latach 2012-2015 w Polsce, na podstawie danych z NFZ [14], [41].	23
Tabela 11. Zestawienie danych dotyczących częstości występowania szczepów <i>Pseudomonas aeruginosa</i> i danych demograficznych analizowanych pacjentów z mukowiscydozą, na podstawie badań mikrobiologicznych prowadzonych w populacji polskiej [6], [22].	24
Tabela 12. Zasady doboru antybiotyku w zależności od flory bakteryjnej układu oddechowego [4].	29
Tabela 13. Dawkowanie antybiotyków wziewnych u chorych na mukowiscydozę [3].	30
Tabela 14. Wykaz leków refundowanych w Polsce w leczeniu zakażeń <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u pacjentów z mukowiscydozą [46].	32
Tabela 15. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia przewlekłych zakażeń płuc przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u pacjentów z mukowiscydozą (lipiec 2019)^.	34
Tabela 16. Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa lewofloksacyny względem innych antybiotyków stosowanych w formie wziewnej w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u pacjentów z mukowiscydozą na podstawie metaanalizy sieciowej (niezależnie od linii leczenia) [74].	44
Tabela 17. Porównanie sposobu podania i schematu leczenia antybiotyków wziewnych (roztworów do nebulizacji) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc <i>P. aeruginosa</i> u pacjentów z mukowiscydozą.	46
Tabela 18. Oceniana interwencja wnioskowana (lewofloksacyna) oraz komparator (aztreonam) w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej (RK), Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących wnioskowanego wskazania – przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą (lipiec 2019).	53
Tabela 19. Oceniana interwencja wnioskowana (lewofloksacyna, w postaci roztworu do nebulizacji) i komparator (aztreonam, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do nebulizacji), w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wnioskowanego wskazania – przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą (lipiec 2019).	53
Tabela 20. Charakterystyka Produktu Leczniczego Quinsair® (lewofloksacyna, roztwór do nebulizacji) [2].	63
Tabela 21. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cayston® (aztreonam, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do nebulizacji) [80].	67
Tabela 22. Objawy klinicznie mukowiscydozy, w okresie płodowym i w momencie rozpoznania, w zależności od wieku i częstości występowania [3], [4].	72
Tabela 23. Zestawienie roczne bezpośrednich i pośrednich kosztów leczenia pacjentów z mukowiscydozą w Polsce [48].	74
Tabela 24. Roczne koszty bezpośrednie i pośrednie leczenia pacjentów z mukowiscydozą w Polsce na tle innych krajów [48].	75
Tabela 25. Badania kontrolne zalecane w przypadku pacjentów z mukowiscydozą [4].	78

Spis rysunków

Rysunek 1. Częstość występowania przewlekłych zakażeń dróg oddechowych u chorych na CF w zależności od wieku (na podstawie danych UK Cystic Fibrosis Registry 2012) przytoczonych w polskich wytycznych opublikowanych w 2017 roku [3].	17
Rysunek 2. Częstość występowania <i>Pseudomonas aeruginosa</i> w badaniach mikrobiologicznych w 2017 roku w Stanach Zjednoczonych [36].	22
Rysunek 3. Lekooporność szczepów <i>P. aeruginosa</i> na antybiotyki wykazana w publikacji Iwańska i wsp. 2015 [6].	25

Quinsair® (lewofloksacyna, roztwór do nebulizacji) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



9. ANEKS

9.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO QUINSAIR® I KOMPARATORA

W tabeli poniżej zestawiono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dla interwencji wnioskowanej – Quinsair® (lewofloksacyna, roztwór do nebulizacji) [2] i komparatora – Cayston® (aztreonam, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do nebulizacji) [80].

Tabela 20. Charakterystyka Produktu Leczniczego Quinsair® (lewofloksacyna, roztwór do nebulizacji) [2].

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) – interwencja wnioskowana
	lewofloksacyna (Quinsair®)
Grupa farmakoterapeutyczna/kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania wewnętrznego, fluorochinolony Kod ATC: J01MA12
Postać farmaceutyczna, skład ilościowy i jakościowy	Roztwór do nebulizacji. Przezroczysty, jasnożółty roztwór. Każdy ml roztworu do nebulizacji zawiera lewofloksacynę półwodną w ilości odpowiadającej 100 mg lewofloksacyny. Każda ampułka zawiera 240 mg lewofloksacyny.
Mechanizm działania	<u>Mechanizm działania</u> lewofloksacyny i innych leków przeciwbakteryjnych z grupy fluorochinolonów obejmuje hamowanie enzymów bakteryjnych – gyrazy DNA i topoiizomerazy IV. <u>Zależność farmakokinetyczno-farmakodynamiczna</u> Parametrami związanymi z działaniem przeciwbakteryjnym lewofloksacyny są stosunki C _{max} /MIC i AUC/MIC (C _{max} =maksymalne stężenie w miejscu zakażenia, AUC=pole powierzchni pod krzywą i MIC=minimalne stężenie hamujące). <u>Oporność</u> Oporność na lewofloksacynę jest najczęściej nabywana poprzez stopniowy proces mutacji miejsc docelowych w gyrazie DNA i topoiizomerazie IV. Zmniejszenie wrażliwości na lewofloksacynę może również wynikać z nabycia plazmidów kodujących białka, które chronią te cele przed inhibicją. Zmniejszenie przepuszczalności błony bakteryjnej (częste u <i>P. aeruginosa</i>) i mechanizmy usuwania mogą również powodować lub przyczyniać się do oporności. Obserwowana jest oporność krzyżowa między lewofloksacyną a innymi fluorochinolonami. <u>Wartości graniczne (ang. breakpoints)</u> Wartości graniczne wrażliwości ustalone dla podawania ogólnoustrojowego (doustnego lub dożylnego) lewofloksacyny nie dotyczą podawania wziewnego.
Wskazania do stosowania	Quinsair® jest wskazany do leczenia przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą
Dawkowanie	Zalecana dawka to 240 mg (jedna ampułka), podawana drogą wziewną dwa razy na dobę. Produkt leczniczy Quinsair® przyjmuje się w naprzemiennych cyklach, w których po 28 dniach podawania leku następuje 28 dni przerwy w jego podawaniu. Leczenie cykliczne można kontynuować, dopóki lekarz uzna, że pacjent odnosi korzyść kliniczną. Dawki należy wdychać możliwe dokładnie co 12 godzin. W przypadku pominięcia dawki, należy przyjąć ją jak najszybciej po przypomnieniu sobie o niej, pod warunkiem, że zapewniony będzie co najmniej 8-godzinny odstęp przed przyjęciem wziewnym następnego dawki. Pacjenci nie powinni wdychać zawartości więcej niż jednej ampułki w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Jeśli po otrzymaniu produktu leczniczego Quinsair® wystąpi ostry, objawowy skurcz oskrzeli, pacjenci mogą odnieść korzyści z zastosowania krótko działającego, wziewnego leku rozszerzającego oskrzela co najmniej 15 minut do 4 godzin przed kolejnymi dawkami. <u>Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)</u> Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Quinsair® u pacjentów w podeszłym wieku z mukowiscydozą. <u>Zaburzenia czynności nerek</u> Nie ma konieczności dostosowania dawek u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny oszacowany przy użyciu wzoru Cockcrofta-Gaulta ≥20 ml/min). Produkt leczniczy Quinsair® nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami nerek (klirens kreatyniny <20 ml/min).

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) – interwencja wnioskowana
	<p style="text-align: center;">lewofloksacyna (Quinsair®)</p> <p style="text-align: center;"><u>Zaburzenia czynności wątroby</u> Nie jest konieczne dostosowanie dawki.</p> <p style="text-align: center;"><u>Dzieci i młodzież</u> Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Quinsair® u dzieci w wieku <18 lat.</p>
Sposób podawania	<p style="text-align: center;">Podanie wziewne. Po otwarciu ampułki jej zawartość należy natychmiast zużyć. Dla pacjentów przyjmujących kilka terapii wziewnych zaleca się następującą kolejność ich podawania:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. leki rozszerzające oskrzela, 2. dornaza alfa, 3. techniki oczyszczania dróg oddechowych, 4. Quinsair®, 5. steroidy wziewne. <p>Produkt leczniczy Quinsair® należy stosować wyłącznie z nebulizatorem Zirela (łącznie z głowicą Zirela), dostarczonym w opakowaniu, podłączonym do kontrolera eBase lub jednostki centralnej eFlow rapid. Przed pierwszym użyciem produktu leczniczego Quinsair® należy zapoznać się z podaną przez producenta instrukcją użycia systemu do nebulizacji Zirela.</p> <p>Badania in vitro dotyczące stosowania produktu leczniczego Quinsair® przy użyciu systemu do nebulizacji Zirela wykazały następującą charakterystykę dostarczania leku: mediana masowa aerodynamicznej średnicy (rozkład wielkości kropel): 3,56 mikrometrów (1,51 geometryczne odchylenie standardowe); szybkość dostarczania leku: 24,86 mg/minutę (4,05 odchylenie standardowe, SD) i całkowita ilość dostarczonego leku: 236,1 mg (7,1 SD). System do nebulizacji Zirela był stosowany do podawania produktu leczniczego Quinsair® w badaniach klinicznych.</p>
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na substancję czynną, inne chinolony lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, • choroby ścięgien związane z podawaniem fluorochinolonów w wywiadzie, <ul style="list-style-type: none"> • padaczka, • ciąża, • kobiety karmiące piersią.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Należy unikać stosowania lewofloksacyny u pacjentów, u których w przeszłości podczas stosowania produktów zawierających chinolony lub fluorochinolony występowały ciężkie działania niepożądane. Leczenie tych pacjentów lewofloksacyną należy rozpoczynać tylko w przypadku braku alternatywnych metod leczenia i po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.</p> <p style="text-align: center;"><u>Reakcje nadwrażliwości</u> Lewofloksacyna może powodować ciężkie, mogące prowadzić do zgonu reakcje nadwrażliwości (w tym obrzęk naczynioruchowy i wstrząs anafilaktyczny).</p> <p style="text-align: center;"><u>Ciężkie reakcje pęcherzowe</u> Podczas ogólnoustrojowego podawania lewofloksacyny zgłaszano przypadki ciężkich, pęcherzowych reakcji skórnych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona lub martwica toksyczno-rozplywna naskórka.</p> <p style="text-align: center;"><u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u> Podczas ogólnoustrojowego podawania lewofloksacyny zgłaszano przypadki martwicy wątroby, aż do zakończonej zgonem niewydolności wątroby, głównie u pacjentów z ciężką chorobą zasadniczą (np. posocznica). Należy poinformować pacjenta o konieczności przerwania leczenia i skontaktowania się z lekarzem, jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy choroby wątroby, takie jak jądłowstręt, żółtaczkę, ciemny mocz, świąd lub tkliwość brzucha.</p> <p style="text-align: center;"><u>Wydłużenie odstępu QT</u> Należy zachować ostrożność stosując fluorochinolony, w tym lewofloksacynę, u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, takimi jak na przykład:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wrodzony zespół długiego odstępu QT, • jednoczesne stosowanie substancji czynnych wydłużających odstę QT (np. leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, makrolidy, leki przeciwpsychotyczne), • nieskorygowane zaburzenia elektrolitowe (np. hipokaliemia, hipomagnezemia), • choroba serca (np. niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, bradykardia). <p>Pacjenci w podeszłym wieku i kobiety mogą być bardziej wrażliwi na działanie produktów leczniczych wydłużających odstę QT. Z tego powodu należy zachować ostrożność stosując fluorochinolony, w tym lewofloksacynę, w tych populacjach.</p> <p style="text-align: center;"><u>Pacjenci ze skłonnością do napadów drgawkowych</u></p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) – interwencja wnioskowana lewofloksacyna (Quinsair®)
	<p>Chinolony mogą obniżyć próg drgawkowy i wywołać drgawki. Lewofloksacyna jest przeciwwskazana u pacjentów z padaczką w wywiadzie i, podobnie jak w przypadku innych chinolonów, należy ją stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności u pacjentów ze skłonnością do napadów padaczkowych lub stosujących jednocześnie substancje czynne obniżające mózgowy próg drgawkowy, takie jak teofilina.</p> <p><u>Reakcje psychotyczne</u></p> <p>Zgłaszano występowanie reakcji psychotycznych u pacjentów przyjmujących chinolony, w tym lewofloksacynę. W bardzo rzadkich przypadkach reakcje te nasilały się do wystąpienia myśli i zachowań samobójczych, czasem nawet po podaniu tylko jednej dawki lewofloksacyny. Należy zachować ostrożność podczas stosowania lewofloksacyny u pacjentów z psychozą lub u pacjentów z chorobą psychiczną w wywiadzie.</p> <p><u>Neuropatia obwodowa</u></p> <p>U pacjentów otrzymujących chinolony i fluorochinolony zgłaszano przypadki polineuropatii czuciowej lub czuciowo-ruchowej, powodujące parestezję, niedoczulicę, zaburzenia czucia lub osłabienie. Pacjentom leczonym lewofloksacyną należy doradzić, aby przed kontynuacją leczenia poinformowali lekarza, jeśli wystąpią u nich objawy neuropatii, takie jak ból, pieczenie, mrowienie, drętwienie lub osłabienie, aby zapobiec rozwojowi potencjalnie nieodwracalnej choroby.</p> <p><u>Zaostrzenie miastonii</u></p> <p>Fluorochinolony, w tym lewofloksacyna, blokują przewodnictwo nerwowo-mięśniowe i mogą nasilać osłabienie mięśni u pacjentów z miastenią. Obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu ciężkie działania niepożądane, w tym zgony i konieczność zastosowania oddychania wspomaganego, były związane ze stosowaniem fluorochinolonów u pacjentów z miastenią. Lewofloksacyna nie jest zalecana u pacjentów z miastenią w wywiadzie.</p> <p><u>Zapalenie ścięgna i zerwanie ścięgna</u></p> <p>Zapalenie ścięgna i zerwanie ścięgna (zwłaszcza, ale nie tylko, ścięgna Achillesa), czasami obustronne, może wystąpić już w ciągu 48 godzin po rozpoczęciu leczenia chinolonami i fluorochinolonami, a ich występowanie zgłaszano nawet do kilku miesięcy po zakończeniu leczenia. Ryzyko zapalenia ścięgna i zerwania ścięgna jest zwiększone u starszych pacjentów, pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów po przeszczepie narządu mięszzowego, pacjentów otrzymujących dawki dobowe 1000 mg lewofloksacyny oraz u pacjentów leczonych jednocześnie kortykosteroidami. Z tego powodu należy unikać jednoczesnego stosowania kortykosteroidów. Po wystąpieniu pierwszych objawów zapalenia ścięgna (np. bolesny obrzęk, stan zapalny) należy przerwać leczenie lewofloksacyną i rozważyć alternatywne leczenie. Chorą kończynę (chore kończyny) należy odpowiednio leczyć (np. unieruchomienie). Jeśli wystąpią objawy choroby ścięgien, nie należy stosować kortykosteroidów.</p> <p>U pacjentów z mukowiscydozą otrzymujących produkt leczniczy Quinsair® zgłaszano zapalenie ścięgna jako niezbyt częste działanie niepożądane podczas badań klinicznych.</p> <p><u>Skurcz oskrzeli</u></p> <p>Skurcz oskrzeli jest powikłaniem związanym z leczeniem wziewnym, w tym produktem leczniczym Quinsair®. Jeśli po otrzymaniu leczenia wystąpi ostry skurcz oskrzeli, pacjenci mogą odnieść korzyści z zastosowania krótko działającego, wziewnego leku rozszerzającego oskrzela przed kolejnymi dawkami.</p> <p><u>Krwiooplucie</u></p> <p>Stosowanie wziewnych produktów leczniczych może wywoływać odruch kaszlu. Podawanie produktu leczniczego Quinsair® u pacjentów z klinicznie znaczącym krwioopluciem należy rozpoczynać tylko wtedy, gdy uzna się, że korzyści wynikające z leczenia przeważają ryzyko wywołania późniejszego krwotoku.</p> <p><u>Pacjenci z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej</u></p> <p>Pacjenci z utajonym lub rzeczywistym zaburzeniem aktywności dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej mogą być podatni na wystąpienie reakcji hemolitycznych w czasie leczenia lekami przeciwbakteryjnymi z grupy chinolonów. Z tego powodu, jeśli konieczne jest zastosowanie lewofloksacyny u tych pacjentów, należy ich obserwować, czy nie występuje hemoliza.</p> <p><u>Pacjenci leczeni antagonistami witaminy K</u></p> <p>Z powodu możliwości zwiększenia wartości parametrów krzepnięcia krwi (PT/INR) i (lub) krwawienia u pacjentów leczonych lewofloksacyną w skojarzeniu z antagonistą witaminy K (np. warfaryną) należy kontrolować krzepliwość krwi podczas jednoczesnego podawania tych substancji czynnych.</p> <p><u>Dysglikemia</u></p> <p>Podobnie jak w przypadku wszystkich chinolonów, zgłaszano zaburzenia stężenia glukozy we krwi, w tym hipoglikemię i hiperglikemię, występujące zwykle u pacjentów z cukrzycą otrzymujących jednocześnie doustny produkt leczniczy o działaniu hipoglikemizującym (np. glibenklamid) lub insulinę. U pacjentów z cukrzycą zaleca się dokładne monitorowanie stężenia glukozy we krwi.</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) – interwencja wnioskowana lewofloksacyna (Quinsair®)
	<p>Choroba związana z <i>Clostridium difficile</i></p> <p>Biegunka, zwłaszcza o ciężkim przebiegu, uporczywa i (lub) krwawa, występująca w czasie lub po zakończeniu leczenia lewofloksacyną (także kilka tygodni po zakończeniu leczenia), może być objawem choroby związanej z <i>Clostridium difficile</i> (ang. <i>Clostridium difficile</i>-associated disease, CDAD). CDAD może mieć łagodne nasilenie do zagrażającego życiu, najcięższą postacią jest rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy.</p> <p>Oporność na lewofloksacynę, inne leki przeciwbakteryjne i pojawiające się podczas leczenia mikroorganizmy</p> <p>Rozwój opornego na fluorochinolony <i>P. aeruginosa</i> i nadkażenie niewrażliwymi na fluorochinolony mikroorganizmami stanowią potencjalne zagrożenia związane ze stosowaniem produktu leczniczego Quinsair®. Jeśli podczas leczenia wystąpi nadkażenie, należy podjąć odpowiednie działania.</p> <p><u>Zaburzenia widzenia</u></p> <p>Jeśli u pacjenta wystąpią zaburzenia widzenia lub jakiegokolwiek zmiany dotyczące oczu, należy niezwłocznie skonsultować się z okulistą.</p> <p><u>Zapobieganie nadwrażliwości na światło</u></p> <p>Podczas leczenia lewofloksacyną zgłaszano przypadki nadwrażliwości na światło. W celu zapobiegania wystąpieniu nadwrażliwości na światło zaleca się, aby pacjenci niepotrzebnie nie narażali się na działanie silnego światła słonecznego lub sztucznego promieniowania UV (np. lampy kwarcowe, solarium) w czasie leczenia i przez 48 godzin po zakończeniu leczenia lewofloksacyną.</p> <p><u>Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych</u></p> <p>U pacjentów leczonych lewofloksacyną wynik testu wykrywającego opioidy w moczu może być fałszywie dodatni. Konieczne może być potwierdzenie dodatniego wyniku na obecność opioidów za pomocą bardziej swoistych metod.</p> <p>Lewofloksacyna może hamować wzrost <i>Mycobacterium tuberculosis</i> i z tego powodu może wystąpić fałszywie ujemny wynik w diagnostyce bakteriologicznej gruźlicy.</p> <p><u>Badania epidemiologiczne wskazują na zwiększone ryzyko tętniaka aorty i rozwarstwienia aorty po przyjęciu fluorochinolonów, zwłaszcza w populacji osób w podeszłym wieku.</u></p> <p>Z tego względu u osób, u których w wywiadzie rodzinnym stwierdzono występowanie tętniaków oraz osób z wcześniej rozpoznany tętniakiem aorty i (lub) rozwarstwieniem aorty lub obciążonych innymi czynnikami ryzyka lub stanami predysponującymi do wystąpienia tętniaka aorty i rozwarstwienia aorty (np. zespół Marfana, postać naczyniowa zespołu Ehlersa-Danlosa, zapalenie tętnic Takayasu, obrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, choroba Behceta, nadciśnienie tętnicze, potwierdzona miażdżycza tętnic) fluorochinolony można stosować jedynie po uprzedniej starannej ocenie korzyści i ryzyka oraz po rozważeniu innych możliwości leczenia.</p> <p>Należy pouczyć pacjenta, że jeśli wystąpi u niego nagły ból brzucha, pleców lub ból w klatce piersiowej, należy natychmiast zgłosić się do lekarza w oddziale ratunkowym.</p> <p><u>Długotrwałe, zaburzające sprawność i potencjalnie nieodwracalne ciężkie działania niepożądane leku</u></p> <p>U pacjentów otrzymujących chinolony i fluorochinolony, niezależnie od ich wieku i istniejących wcześniej czynników ryzyka, zgłaszano bardzo rzadkie przypadki długotrwałych (utrzymujących się przez miesiące lub lata), zaburzających sprawność i potencjalnie nieodwracalnych ciężkich działań niepożądanych leku, wpływających na różne, czasami liczne układy organizmu (mięśniowo-szkieletowy, nerwowy, psychiczny i zmysły). Po wystąpieniu pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych jakiegokolwiek ciężkiego działania niepożądanego należy niezwłocznie przerwać stosowanie lewofloksacyny, a pacjentom należy zalecić skontaktowanie się z lekarzem prowadzącym w celu uzyskania porady.</p>
Działania niepożądane	<p>Bezpieczeństwo stosowania zalecanej dawki produktu leczniczego Quinsair® oceniano u 472 pacjentów z mukowiscydozą w dwóch prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, obejmujących jeden cykl badań z grupą kontrolną otrzymującą placebo i w jednym badaniu z grupą porównawczą otrzymującą aktywne leczenie z opcjonalną kontynuacją bez grupy kontrolnej. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były kaszel/kaszel z odkrztuszaniem (54%), zaburzenia smaku (30%) i zmęczenie/astenia (25%). <u>Szczegółowe omówienie działań niepożądanych zostanie przedstawione w Analizie Klinicznej.</u></p>
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A 43122 Parma Włochy</p>
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	<p>EU/1/14/973/001</p>

Quinsair® (lewofloksacyna, roztwór do nebulizacji) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) – interwencja wnioskowana
	lewofloksacyna (Quinsair®)
Procedura rejestracyjna	Centralna (EMA)
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	26.03.2015
Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania	Produkt leczniczy wydawany na receptę.
Inne wymagania i warunki dotyczące dopuszczenia do obrotu	<u>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</u> Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładał okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.
Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego	Plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan, RMP</i>) Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać: <ul style="list-style-type: none"> • na żądanie Europejskiej Agencji Leków, • w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka. Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie. <ul style="list-style-type: none"> • Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności: <ul style="list-style-type: none"> • Przeprowadzenie nieinterwencyjnego badania bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu do obrotu w rejestrze pacjentów z mukowiscydozą w celu zbadania długoterminowego profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Quinsair® w normalnej praktyce klinicznej w Unii Europejskiej – Zbiorcze analizy pośrednie – co roku Końcowe sprawozdanie z badania – do II kwartału 2022 roku.

Tabela 21. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cayston® (aztreonam, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do nebulizacji) [80].

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) – interwencja wnioskowana
	aztreonam (Cayston®)
Grupa farmakoterapeutyczna/kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, inne antybiotyki beta-laktamowe. Kod ATC: J01DF01.
Postać farmaceutyczna, skład ilościowy i jakościowy	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do nebulizacji. Proszek barwy białej lub białej, każda fiolka zawiera aztreonam-lizynę, co odpowiada 75 mg aztreonamu. Po odtworzeniu proszku w rozpuszczalniku uzyskany roztwór do nebulizacji zawiera 75 mg aztreonamu.
Mechanizm działania	Aztreonam wykazuje aktywność in vitro przeciw tlenowym drobnoustrojom gram-ujemnym, w tym <i>P. aeruginosa</i> . Aztreonam wiąże się związującymi penicylinę białkami wrażliwych bakterii, co prowadzi do zahamowania syntezy ścian komórkowych bakterii, anastępnie filamentacji i lizy komórek.
Wskazania do stosowania	Produkt Cayston® jest wskazany do leczenia supresyjnego przewlekłych infekcji dróg oddechowych wywołanych przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u pacjentów z mukowiscydozą

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) – interwencja wnioskowana aztreonam (Cayston®)
	(ang. cystic fibrosis, CF), w wieku 6 lat i starszych. Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania środków przeciwbakteryjnych
Dawkowanie	<p>Przed przyjęciem każdej dawki produktu Cayston® pacjenci powinni zastosować lek rozszerzający oskrzela. Krótko działające leki rozszerzające oskrzela można podać w przedziale od 15 minut do 4 godzin, natomiast długo działające leki rozszerzające oskrzela – w przedziale od 30 minut do 12 godzin przed każdą dawką produktu Cayston.</p> <p>U pacjentów przyjmujących wiele terapii w tym zaleca się następującą kolejność podawania:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. lek rozszerzający oskrzela, 2. leki mukolityczne, 3. i na końcu produkt Cayston®. <p><u>Dorośli i dzieci w wieku od 6 lat.</u></p> <p>Zalecana dawka dla osób dorosłych to 75 mg trzy razy na 24 godziny przez 28 dni. Dawki należy podawać w odstępach co najmniej 4-godzinnych. Produkt Cayston® można przyjmować w wielokrotnych 28-dniowych cyklach leczenia, po których następuje 28-dniowy okres bez leczenia produktem Cayston®.</p> <p>Dawkowanie u dzieci w wieku od 6 lat jest takie samo, jak u osób dorosłych.</p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku</u></p> <p>Badania kliniczne nad produktem Cayston® nie objęły pacjentów leczonych produktem Cayston® w wieku 65 lat i starszych, aby ustalić, czy reagują oni na lek inaczej niż młodszy pacjenci. Jeśli produkt Cayston® zostanie przepisany osobom w podeszłym wieku, dawkowanie będzie takie samo jak dla pozostałych dorosłych.</p> <p><u>Niewydolność nerek</u></p> <p>Udowodniono, że aztreonam jest wydalany przez nerki, dlatego należy zachować ostrożność stosując produkt Cayston® u pacjentów z niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny 2-krotnie powyżej górnej granicy normy). Nie ma konieczności dostosowywania dawki w przypadku niewydolności nerek, ponieważ stężenie aztreonamu w krążeniu systemowym po wziewnym podaniu produktu Cayston® jest bardzo małe (około 1% stężenia uzyskiwanego po podaniu dawki 500mg aztreonamu we wstrzyknięciu).</p> <p><u>Niewydolność wątroby</u></p> <p>Brak danych dotyczących stosowania produktu Cayston® u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (AlAT lub AspAT przekraczające ponad 5-krotnie górną granicę normy). Nie ma konieczności dostosowywania dawki w przypadkach niewydolności wątroby.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cayston® u dzieci w wieku poniżej 6 lat.</p>
Sposób podawania	Do podawania wziewnego. Produkt Cayston® należy podawać wyłącznie z zastosowaniem Zestawu Nebulizatora Altera wraz z Głowicą Aerozolu Altera podłączoną do Regulatora eBase lub Jednostki Centralnej eFlow rapid.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p><u>Reakcje alergiczne</u></p> <p>Jeśli wystąpi reakcja alergiczna na aztreonam, należy przerwać podawanie leku i rozpocząć odpowiednie leczenie. Pojawienie się wysypki może być objawem reakcji alergicznej na aztreonam. Reakcja krzyżowa może wystąpić u pacjentów z alergią na antybiotyki beta-laktamowe w wywiadzie, takie jak penicyliny, cefalosporyny i (lub) karbapenemy. Dane pochodzące z badań na zwierzętach i ludziach wykazują istnienie małego ryzyka wystąpienia reakcji krzyżowej pomiędzy aztreonamem i antybiotykami beta-laktamowymi. Aztreonam, monobaktam, cechuje się słabą immunogennością. Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Cayston® u pacjentów, u których wystąpiła alergja na beta-laktam.</p> <p>Następujące rzadkie i ciężkie działania niepożądane były zgłaszane po pozajelitowym stosowaniu innych produktów zawierających aztreonam: martwica toksyczno-rozplywna naskórka, anafilaksja, plamica, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, pokrzywka, wybroczyny, świąd, obfite pocenie się.</p> <p><u>Skurcz oskrzeli</u></p> <p>Skurcz oskrzeli (znaczne zmniejszenie $\geq 15\%$ FEV1) jest powikłaniem związanym z leczeniem przy użyciu nebulizatora. Po podaniu produktu Cayston® zgłaszano skurcz oskrzeli. Pacjenci powinni stosować lek rozszerzający oskrzela przed każdą dawką produktu Cayston®. W przypadku podejrzenia, że skurcz oskrzeli jest częścią reakcji alergicznej, należy podjąć odpowiednie działania.</p> <p><u>Krwioplucie</u></p> <p>Wdychanie roztworów podawanych przy użyciu nebulizatora może wywoływać odruch kaszlowy. Stosowanie produktu Cayston® u dzieci i młodzieży z CF było związane z krwiopluciem podczas cykli leczenia i mogło wpłynąć na pogorszenie chorób podstawowych. Produkt Cayston® należy podawać pacjentom chorym na CF z czynnym krwiopluciem tylko</p>

Quinsair® (lewofloksacyna, roztwór do nebulizacji) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) – interwencja wnioskowana
	aztreonam (Cayston®)
	<p>wtedy, gdy uważa się, że korzyści z leczenia przeważają ryzyko wywołania dalszych krwotoków.</p> <p><u>Inne środki ostrożności</u></p> <p>Nie określono skuteczności u pacjentów z FEV1 wynoszącą >75% wartości należnej. Z badań klinicznych wykluczeni zostali pacjenci, u których w ciągu ostatnich 2 lat w płucach wyizolowano <i>Burkholderia cepacia</i>. Aztreonamu do wstrzykiwań nie wolno używać w Nebulizatorze Altera lub w innych nebulizatorach. Aztreonam do wstrzykiwań nie został opracowany do podawania wziewnego i zawiera argininę, substancję powodującą zapalenie płuc.</p> <p><u>Oporność na aztreonam, inne antybiotyki i wynikające z leczenia występowanie mikroorganizmów</u></p> <p>Rozwój opornego na antybiotykoterapię zakażenia <i>P. aeruginosa</i> i nadkażenie innymi patogenami stanowi potencjalne zagrożenie związane z antybiotykoterapią. Nabycie oporności w trakcie terapii aztreonamem w postaci wziewnej może ograniczyć wybór leczenia w trakcie nagłych zaostrzeń choroby. W badaniach klinicznych nad produktem Cayston® zaobserwowano zmniejszenie wrażliwości <i>P. aeruginosa</i> na aztreonami inne antybiotyki beta-laktamowe. W 24-tygodniowym czynnie kontrolowanym badaniu klinicznym dotyczącym leczenia produktem Cayston® obserwowano zwiększenie MIC90 dla wszystkich wyizolowanych szczepów <i>P. aeruginosa</i>, jak również zwiększenie odsetka pacjentów ze szczepem <i>P. aeruginosa</i> (MIC powyżej pozajelitowych wartości granicznych) opornym na aztreonam, na co najmniej jeden antybiotyk beta-laktamowy i na wszystkie 6 badanych antybiotyków beta-laktamowych. Na podstawie zmniejszonej wrażliwości <i>P. aeruginosa</i> nie można jednak wnioskować o skuteczności klinicznej produktu Cayston® w czasie badania. Wśród pacjentów z <i>P. aeruginosa</i> z opornością wielolekową, po terapii produktem Cayston® odnotowano poprawę objawów ze strony układu oddechowego i czynności płuc. Występowanie oporności szczepów <i>P. aeruginosa</i> na aztreonam lub inne antybiotyki beta-laktamowe podawane pozajelitowo może mieć potencjalne skutki dla leczenia nagłego zaostrzenia chorób płuc antybiotykami stosowanymi ogólnoustrojowo. U pacjentów leczonych kilkoma cyklami leczenia produktem Cayston® zaobserwowano w miarę upływu czasu zwiększoną częstość występowania szczepów <i>Staphylococcus aureus</i> opornych na metycylinę (ang. <i>methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i>, MRSA), szczepów <i>S. aureus</i> wrażliwych na metycylinę (ang. <i>methicillin-sensitive S. aureus</i>, MSSA), <i>Aspergillus</i> i <i>Candida</i>. W literaturze odnotowano związek pomiędzy trwałą obecnością wyizolowanych szczepów MRSA a gorszym wynikiem klinicznym. Podczas badań klinicznych nad produktem Cayston® obecność wyizolowanych szczepów MRSA nie wpłynęła na pogorszenie czynności płuc.</p>
Działania niepożądane	<p>Podstawą oceny działań niepożądanych są wyniki czterech badań klinicznych fazy III obejmujących pacjentów z CF z przewlekłym zakażeniem <i>P. aeruginosa</i> oraz zgłoszenia spontaniczne po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. W dwóch badaniach fazy III, kontrolowanych placebo, w których pacjenci otrzymywali produkt Cayston® przez 28 dni, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi produktu Cayston® był kaszel (58%), przekrwienie błony śluzowej nosa (18%), świszczący oddech (15%), ból gardła i krtani (13,0%), gorączka (12%) i duszność (10%). Znaczne zmniejszenie FEV1 o $\geq 15\%$ wartości należnej jest powikłaniem związanym z leczeniem przy użyciu nebulizatora, w tym produktem Cayston®.</p>
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Gilead Sciences Ireland UC Carrigtohill County Cork, T45 DP77 Irlandia</p>
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	<p>EU/1/09/543/001 EU/1/09/543/002</p>
Procedura rejestracyjna	<p>Centralna (EMA)</p>
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 września 2009. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 maja 2016.</p>
Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania	<p>Produkt leczniczy wydawany na receptę.</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) – interwencja wnioskowana
	aztreonam (Cayston®)
Inne wymagania i warunki dotyczące dopuszczenia do obrotu	<p><u>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</u></p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p>
Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego	<p><u>Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)</u></p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • na żądanie Europejskiej Agencji Leków; • w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

9.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA MUKOWISCYDOZY – ASPEKTY GENETYCZNE

Mukowiscydoza jest chorobą monogenową, dziedziczną w sposób autosomalny, recesywny. Rozpoznanie choroby u dziecka oznacza, że jego rodzice są nosicielami mutacji w obrębie genu *CFTR*, które mogą przekazać swojemu potomstwu. W takiej sytuacji:

- szansa urodzenia chorego dziecka wynosi 25% (stan homozygotyczności dla genu zmutowanego),
- w pozostałych przypadkach (75%) urodzą się dzieci zdrowe:
 - 25% nie będzie nosicielami nieprawidłowego genu *CFTR* (oba geny prawidłowe; stan homozygotyczności dla genu prawidłowego),
 - 50% będzie bezobjawowymi nosicielami zmutowanego genu *CFTR*, podobnie jak rodzice (jeden gen zmutowany i jeden prawidłowy; stan heterozygotyczności) [9], [10], [13].

Od momentu odkrycia, zidentyfikowano około 2 000 różnych mutacji w obrębie genu *CFTR*, zarówno patogennych jak i o nieznanym skutku klinicznym [3], [13]. Mutacje patogene zostały sklasyfikowane na 6 różnych klas, w zależności od wpływu na ekspresję białka CFTR i konsekwencje kliniczne [3]. VI typ mutacji (np. VI 1811+1.6 kb A>G CFTR) powoduje jedynie zaburzenie oddziaływań pomiędzy kanałami budowanymi przez CFTR a innymi kanałami jonowymi w obrębie błony komórkowej, jednak często łączony z mutacjami klasy V, co skutkuje podziałem tylko na 5 klas mutacji w wielu opracowaniach [8].

9.3. DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA MUKOWISCYDOZY

Choroby zależne od *CFTR* związane są z dysfunkcją białka CFTR, jednakże nie spełniają kryteriów rozpoznania mukowiscydozy (postaci klasycznej lub atypowej). Przejawiają się występowaniem

pojedynczych, izolowanych objawów u chorych z przynajmniej jedną mutacją genu *CFTR*. Do grupy chorób zależnych od *CFTR* należą:

- rozstrzenia oskrzeli (o innej lub nieustalonej etiologii),
- przewlekłe zapalenie zatok przynosowych,
- alergiczna aspergilloza oskrzelowo-płucna,
- nawracające lub przewlekłe zapalenie trzustki,
- rozlane zapalenie oskrzelików (panbronchiolitis),
- stwardniające zapalenie dróg żółciowych,
- przejściowa hipertrypsynemia noworodków,
- izolowany brak nasieniowodów.

Do innych chorób wymagających różnicowania z mukowiscydozą należą:

- niedobory odporności,
- zespoły złego wchłaniania,
- astma (zwłaszcza nieatopowa),
- zespół dyskinezy rzęsek (PCD),
- gruźlica,
- wczesna postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP),
- zespół Younga (azoospermia, przewlekłe zapalenie zatok przynosowych, rozstrzenia oskrzeli).

Wyróżnia się ponadto związany z *CFTR* zespół metaboliczny (CRMS; ang. *CFTR*-related metabolic syndrome) – obejmujący dzieci z hipertrypsynogenemią, u których zidentyfikowano 2 mutacje w genie *CFTR* (w tym jedną nie sklasyfikowaną jako „patogenna”) lub 1 mutację, przy niediagnostycznym wyniku testów potowych. Tacy pacjenci nie spełniają kryteriów rozpoznania mukowiscydozy, jednakże ich liczba wzrasta jako efekt uboczny rozpowszechnienia noworodkowych testów [3].

9.4. OBJAWY I PRZEBIEG NATURALNY MUKOWISCYDOZY

Mukowiscydoza ujawnia się na ogół we wczesnym dzieciństwie, rzadko później, kiedy objawy są mniej nasilone lub nietypowe. Do objawów klasycznej postaci choroby zalicza się:

- przewlekłe, postępujące zmiany w układzie oddechowym pod postacią obturacji oskrzeli i przewlekłego stanu zapalnego dróg oddechowych (przewlekła choroba oskrzelowo-płucna),
- zewnątrzwydzielniczą niewydolność trzustki, której konsekwencją jest zespół niedożywienia,
- wysokie stężenie jonów sodowych i chlorkowych w pocie,
- zastój żółci mogący prowadzić do marskości wątroby,
- polipowatość nosa i zatok przynosowych,
- cukrzyca,
- niepłodność męska spowodowana azoospermią.

Zakres obserwowanych objawów mukowiscydozy jest zróżnicowany w zależności od wieku pacjenta [3], [4].

Tabela 22. Objawy klinicznie mukowiscydozy, w okresie płodowym i w momencie rozpoznania, w zależności od wieku i częstości występowania [3], [4].

Okres płodowy	Okres od 0. do 2. roku życia	Okres od 3. do 16. rok użycia	Dorośli (często atypowa postać mukowiscydozy)
<ul style="list-style-type: none"> - zwapnienia w jamie otrzewnowej płodu, - poszerzenie jelita cienkiego płodu w badaniu USG 	<ul style="list-style-type: none"> - zaburzenia rozwoju, - biegunka tłuszczowa, - nawracające infekcje dróg oddechowych w tym zapalenia oskrzeli/oskrzelików, - niedrożność smółkowa, - wypadania śluzówki odbytu, - obrzęki/hipoproteinemia/zmiany skórne o typie „kwashiorkor”, - ostre zapalenie płuc/ropniak, - zespół utraty soli, - przedłużająca się żółtaczka noworodków, - niedobór witaminy K z objawami skazy krwotocznej 	<ul style="list-style-type: none"> - nawracające zakażenia dróg oddechowych lub objawy „astmy”, - palce pałeczkowate i „idiopatyczne” rozstrzenia oskrzeli, - biegunka tłuszczowa, - polipy nosa i zapalenie zatok przynosowych, - przewlekła niedrożność jelit, wgłobienie, - zapaść podczas upałów z hiponatremią, - rozpoznanie CF u krewnych 	<ul style="list-style-type: none"> - azoospermia/wrodzony brak nasieniowodów, - rozstrzenia oskrzeli, - przewlekłe zapalenie zatok przynosowych, - ostre lub przewlekłe zapalenie trzustki, - alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna, - ogniskowa marskość żółciowa wątroby, - zaburzenia tolerancji glukozy, - nadciśnienie wrotne, - cholestaza/kamica żółciowa

Do objawów przedmiotowych mukowiscydozy zaliczany jest przede wszystkim kaszel (zwykle stanowi pierwszy objaw). Początkowo kaszel jest sporadyczny, następnie występuje codziennie i towarzyszy mu wykrztuszanie gęstej, ropnej wydzieliny (często po przebudzeniu). Wśród pozostałych objawów podmiotowych wymieniane jest: krwioplucie, duszność, ograniczenie drożności i przewlekły ropny nieżyt nosa, oddawanie obfitych i cuchnących stolców, wzdęcie i ból brzucha z epizodami zatrzymania pasażu treści jelitowej, utrata masy ciała. Natomiast objawy przedmiotowe w mukowiscydozie obejmują: furczenia i świsty, rżenia (początkowo w górnych płatach płuc, zwłaszcza po prawej stronie), sinica i palce pałeczkowate; zwykle beczkowata klatka piersiowa, często niedobór masy ciała [19].

Zmiany w obrębie układu pokarmowego

Zmiany występujące w układzie pokarmowym w przebiegu mukowiscydozy dotyczą głównie trzustki – zastój soku trzustkowego prowadzi do aktywacji enzymów proteolitycznych, a w konsekwencji rozwija się stan zapalny, następuje poszerzenie przewodów, włóknienie i ostatecznie dochodzi do niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki, a po kilkunastu latach rozwija się cukrzyca [19]. Niewydolność trzustki w przebiegu choroby rozwija się wcześniej – u 92% pacjentów z niewydolnością tego organu pojawia się w pierwszym roku życia [26]. Konsekwencją jest niski wskaźnik masy ciała (BMI) i niedożywienie, będące następstwem niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki. Niedostateczne odżywienie organizmu w przebiegu mukowiscydozy wiąże się bezpośrednio z zaburzeniami czynności płuc. Chorzy z niskim BMI są bardziej podatni na infekcje płuc i górnych dróg oddechowych, które dalej mogą prowadzić do zmniejszenia apetytu oraz wymiotów. To z kolei prowadzi do stanu niedożywienia i tworzy się błędne koło [27].

Zmiany w innych narządach

Zmiany obserwowane w przebiegu mukowiscydozy w obrębie innych narządów obejmują zablokowanie światła i zatrzymanie rozwoju nasieniowodów oraz zaburzenie zwrotnego wchłaniania chloru i wtórnie sodu w przewodach gruczołów potowych co zwiększa zawartość NaCl w pocie [19].

9.5. POWIKŁANIA I ROKOWANIE W MUKOWISCYDOZIE – DODATKOWE DANE

Rodzaj mutacji *CFTR*

Mutacje genu *CFTR* klasy I-III, odpowiadają za ciężką postać mukowiscydozy, podczas gdy mutacje zaliczane do klasy IV-V wiążą się z łagodną ekspresją choroby [8], [11]. Wystąpienie dwóch mutacji z klasy I-III prowadzi do całkowitej utraty funkcji kanału chlorkowego i zazwyczaj do niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki, z kolei mutacje z grup IV-VI w większości przypadków wiążą się z zachowaną funkcją trzustki [3].

Wiek w momencie diagnozy

Z uwagi na znaczny postęp w diagnostyce, pozwalający na rozpoznanie choroby w trakcie noworodkowych badań przesiewowych i ciągłe podnoszenie standardów opieki nad chorymi, średnia wieku pacjentów z mukowiscydozą wzrasta [3], [28]. Jeszcze kilkanaście lat temu mukowiscydoza prowadziła do śmierci we wczesnym dzieciństwie, obecnie mediana wieku chorych w Polsce wynosi średnio 25 lat, jednakże wciąż znacznie odbiega (o ok. 10-15 lat) od średniej w wysokorozwiniętych państwach [13]. W krajach Europy Zachodniej, gdzie chorym na mukowiscydozę oferowany jest wyższy standard opieki, prognozowany czas przeżycia pacjentów udało się wydłużyć do 36-40 lat. Duże nadzieje wiąże się z rozwojem terapii mogących zapewnić leczenie przyczynowe tej obecnie nieuleczalnej choroby [28].

9.5. Powikłania i rokowanie w mukowiscydozie – dodatkowe dane.

9.6. Obciążenie społeczne, ekonomiczne oraz jakość życia pacjentów z mukowiscydozą.



Status socjoekonomiczny i czynnik środowiskowe

Obserwuje się również korelację między zwiększoną umieralnością a niskim statusem socjoekonomicznym pacjentów z mukowiscydozą, co związane jest m.in. z dostępnością do terapii, jej rodzajem i stopniem stosowania się przez pacjentów do zaleceń, a także narażeniem na dym tytoniowy i inne zanieczyszczenia oraz stres, które to czynniki również determinują długość i jakość życia chorych [11].

9.6. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE, EKONOMICZNE ORAZ JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW Z MUKOWISCYDOZĄ

9.6.1. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE MUKOWISCYDOZĄ

Mukowiscydoza wiąże się ze znacznymi obciążeniami społeczno-ekonomicznymi [13], [48], [49]. Retrospektywną analizę kosztów pośrednich i bezpośrednich związanych z analizowaną jednostką chorobową, przeprowadzono w grupie 46 dorosłymi pacjentów (w wieku 19-42 lat) leczonych w poznańskim szpitalu, w okresie od stycznia do grudnia 2013 roku [48].

Z analizowanej grupy 46 dorosłych chorych, zaledwie 17% (8 chorych) pracowało w pełnym wymiarze godzin; pozostali pacjenci korzystali z pomocy materialnej rodziców (24%) lub otrzymywali rentę z tytułu niezdolności do pracy, spowodowanej mukowiscydozą (59%). Pacjenci wymagali hospitalizacji przez średnio 27,8 dnia; natomiast średnia liczba odbytych wizyt ambulatoryjnych z udziałem pulmonologa wynosiła 2,74 [48].

Mukowiscydoza, mimo iż należy do chorób rzadkich, generuje wysokie roczne koszty terapii, na co wskazują dane przedstawione w Tabeli 23. Oszacowane łączne koszty leczenia wynosiły 19 581 Euro (przy uwzględnieniu ówczesnego kursu walut było to blisko 80 000 PLN) w przeliczeniu na 1 chorego z mukowiscydozą, z czego blisko 70% stanowiły koszty bezpośrednie [48].

Tabela 23. Zestawienie roczne bezpośrednich i pośrednich kosztów leczenia pacjentów z mukowiscydozą w Polsce [48].

Koszty	Średnia (SD) w przeliczeniu na pacjenta [Euro]	Łączne koszty dla wszystkich analizowanych pacjentów (N=46) [Euro]
Bezpośrednie koszty medyczne		
Koszty wizyt ambulatoryjnych	65,76 (70,14)	3 098,03
Koszty pobytu w szpitalu	2 787,33 (1024,74)	132 402,94
Koszt leczenia farmakologicznego	10 171,23 (2818,39)	467 876, 66
Koszty testów diagnostycznych*	623,43 (152,49)	28 677,93
Bezpośrednie koszty niemedyczne		
Koszty transportu	57,80 (16,35)	2 658,80
Suma kosztów bezpośrednich		
Łącznie	13 798,14 (4086,29)	634 714,37
Koszty pośrednie		

Quinsair® (lewofloksacyna, roztwór do nebulizacji) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Koszty	Średnia (SD) w przeliczeniu na pacjenta [Euro]	Łączne koszty dla wszystkich analizowanych pacjentów (N=46) [Euro]
Koszty związane z utratą produktywności z powodu niezdolności do pracy	5 706,03 (5239,2)	262 478,43
Koszty związane z utratą produktywności z powodu nieobecnością w pracy	76,89 (20,31)	3 526,00
Suma kosztów pośrednich		
Łącznie	5 782,94 (6 492,96)	266 015,43
SUMA KOSZTÓW BEZPOŚREDNICH I POŚREDNICH		
Łącznie	19 581,08 (10 842,03)	900 729,78

*Najczęściej wykonywanymi testami diagnostycznymi podczas pobytu w szpitalu były: badanie mikrobiologiczne płwociny (n=145), gazometria krwi tętnicznej (n=145) i spirometria (n=138).

Koszty ponoszone w Polsce na leczenie mukowiscydozy były na ogół niższe od szacowanych kosztów w innych krajach (USA, Australii, Niemczech, Francji, Bułgarii, Wielkiej Brytanii). Niemniej jednak uzyskane wyniki należy interpretować z ostrożnością z uwagi na różne podejścia metodologiczne stosowane do oszacowania kosztów w innych regionach, różne lata publikacji tych wyników czy uwzględnienie ogólnej populacji mieszanej (pediatrycznej i dorosłych chorych) [48].

Tabela 24. Roczne koszty bezpośrednie i pośrednie leczenia pacjentów z mukowiscydozą w Polsce na tle innych krajów [48].

Kraj/rok	Koszty bezpośrednie w przeliczeniu na pacjenta [Euro]	Koszty pośrednie w przeliczeniu na pacjenta [Euro]	Łączne koszty w przeliczeniu na pacjenta [Euro]
Polska/2013	13 798,40	5 782,94	19 581
Australia/2003-2005	-	-	11 707,52
Niemcy/2004	38 869,00	2 491,00	41 468,00
USA/2008	28 942,11	887,22	29 829,32
Francja /2012-2013	26 190,00	10 408,00	29 746,00
Australia/2004-2005	-	-	25 235,34
USA/2004-2006	-	-	36 163,91
Wielka Brytania	42 381,80	6 222,00	48 603,00
Bułgaria	19 008,00	-	24 152,00

Leczenie mukowiscydozy jest również kosztowne w populacji pediatrycznej. Badanie przeprowadzone w grupie 100 osób z mukowiscydozą (do 18. roku życia) leczonych w Warszawie w latach 2010-2011 pozwoliło oszacować pozaszpitalne koszty i obciążenie chorobą opiekunów pacjentów. Bezpośrednie koszty związane z terapią dotyczyły zakupu leków, suplementów diety, sprzętu medycznego i dodatkowej opieki specjalistycznej obejmującej m.in. wizyty lekarskie i opiekę psychologiczną. Dodatkowe koszty obejmowały edukację w zakresie choroby i najnowszych metod leczenia, transport i koszty zakwaterowania w przypadku, gdy ośrodek kliniczny/szpital jest odległy od miejsca zamieszkania, a pośrednie koszty uwzględniały m.in. konieczność ograniczenia funkcjonowania zawodowego z powodu konieczności opieki nad chorym dzieckiem. Szacowany średni koszt wydatków pozaszpitalnych ponoszonych na pacjenta chorego na mukowiscydozę rocznie wyniósł ponad 108 000 złotych (w latach 2010-2011); w tym około 81% stanowiły koszty pośrednie [49]. Z powodu swojej

choroby wszystkie uwzględnione w opracowaniu dzieci wymagały dodatkowej opieki ze strony rodziców, na którą 98% analizowanych rodziców poświęcała co najmniej 4 godziny dziennie. To z kolei prowadziło do konieczności ograniczenia liczby godzin pracy przez co najmniej jednego z rodziców (87%) [49].

9.6.2. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW Z MUKOWISCYDOZĄ

Mukowiscydoza jest przewlekłym schorzeniem o charakterze wielonarządowym, stąd pacjenci doświadczają licznych komplikacji zdrowotnych i ograniczeń fizycznych znacznie obniżających jakość życia. Spośród objawów oddechowych najczęściej wymieniane są kaszel i skrócenie oddechu. Do pogorszenia funkcji płuc dochodzi najczęściej w okresie młodzieńczym, kiedy to następuje przyspieszone upośledzenie funkcji oddechowych. Dodatkowe objawy choroby dotyczą zaburzeń ze strony układu pokarmowego, zaburzeń odżywiania oraz zaburzeń ze strony zatok. W okresie dorastania mogą wystąpić również zaburzenia kostne (osteopenia, osteoporoza), prowadzące do częstszych złamań, jak również deformacji kostnych (np. złamania żeber przyczyniające się do deformacji klatki piersiowej i dodatkowo pogarszające wydolność oddechową). Z uwagi na wydłużenie w ostatnich latach przeżycia pacjentów z mukowiscydozą, coraz większym problemem staje się również cukrzyca uwarunkowana mukowiscydozą, która ujawnia się wraz z wiekiem pacjentów. Wszystkie powyższe schorzenia wymagają terapii i dodatkowo komplikują schemat leczenia chorego [50].

Przewlekły i wyniszczający charakter choroby, jaką jest mukowiscydoza, ma wpływ nie tylko na pacjenta, ale również na jego rodzinę, opiekunów i najbliższe otoczenie. Pogorszenie funkcji płuc oraz duszności powodują, że rutynowe, codzienne czynności stają się bardzo uciążliwe dla pacjenta. Badanie przeprowadzone wśród 95 pacjentów w wieku 14-25 lat w mukowiscydozą wykazało, że 42% chorych doświadcza dolegliwości bólowych, charakteryzujących się w większości umiarkowanym lub poważnym nasileniem. Z kolei wyższe natężenia bólu jest związane z większym nasileniem lęku i depresji [51]. Problemy ze zdrowiem psychicznym, w tym lęk i depresja są często zgłaszane również przez opiekunów [52]. Depresja jest udziałem około 1/3 matek chorych i dzieci w wieku szkolnym oraz 1/4 młodzieży z mukowiscydozą, podczas gdy około 20% pacjentów charakteryzuje podwyższony poziom lęku. Powyższe zaburzenia psychiczne są obserwowane szczególnie u pacjentów starszych i z większym upośledzeniem funkcji płuc. Stan psychiczny pacjentów ma istotny wpływ na przebieg terapii, gdyż wykazano, że chorzy z depresją nie stosują się do zaleceń lekarskich, co przekłada się na obniżenie skuteczności stosowanej terapii mukowiscydozy [50].

Oprócz wpływu choroby na stan fizyczny i psychiczny pacjentów, znaczenie ma również obciążenie wynikające z wymaganego schematu leczenia. Obecne standardy leczenia chorych z mukowiscydozą doprowadziły do wydłużenia okresu przeżycia pacjentów, co jest wynikiem kompleksowej terapii obejmującej liczne zabiegi mające na celu zapobieganie i leczenie objawów

zarówno ze strony układu oddechowego, pokarmowego ale i pozostałych manifestacji klinicznych choroby. Zabiegi te są jednak czasochłonne i wymagają dużego zdyscyplinowania zarówno chorego, jak i rodziców/opiekunów, którzy zajmują się leczeniem pacjentów pediatrycznych. Chorzy narażeni są na liczne ograniczenia dietetyczne, przyjmowanie dużej liczby leków (zarówno w postaci doustnej jak i wziewnej a czasem dożylniej) oraz długotrwałe i regularne zabiegi mające na celu oczyszczenie dróg oddechowych z zalegającej wydzieliny. Powyższe ograniczenia prowadzą do ryzyka niestosowania się części pacjentów/opiekunów do wymogów skomplikowanej terapii (ang. *poor adherence*) m.in. z powodu braku czasu jak i z powodu buntu wobec choroby/uciążliwości leczenia w populacji dzieci oraz młodzieży w okresie dorastania [54]. Według Sawickiego i wsp., (2009) dorosły pacjent cierpiący na mukowiscydozę przyjmuje nawet do 20 leków dziennie, a wykonywanie czynności związanych z procesem leczniczym zajmuje mu średnio 108 minut w ciągu jednego dnia [55]. Ponadto podatność na infekcje i ewentualne ich konsekwencje często uniemożliwiają korzystanie ze żłobków czy przedszkoli, a w późniejszym okresie wymagają indywidualnego toku nauczania. Częste i długotrwałe hospitalizacje mają negatywny wpływ na pacjentów i ich rodziny, zajęcia szkolne lub wykonywaną pracę [50].

Spośród analizowanej grupy 100 pacjentów pediatrycznych (do 18. roku życia), 91% rodziców raportowało pogorszenie jakości życia chorych z mukowiscydozą, podczas gdy tylko 3% nie raportowało zmian w jakości życia związanych z chorobą [49]. Ocena jakości życia polskich pacjentów z mukowiscydozą wykazuje, że choroba najbardziej wpływa na takie domeny życia jak obawy odnośnie przyszłości, ocena własnego ciała oraz problemy zawodowe. Najmniej zaburzone w przebiegu choroby jest funkcjonowanie fizyczne i społeczne. **Pacjenci, u których raportowano lepsze wyniki badań spirometrycznych charakteryzowali się również mniejszymi problemami zawodowymi, na ten parametr wpływała również dzienna aktywność fizyczna. Natomiast dłuższy czas od ostatniego epizodu zaostrzenia płucnego był związany ze zmianą w ocenie funkcjonowania społecznego [53].** W grupie 70 pediatrycznych pacjentów z mukowiscydozą leczonych w ośrodkach klinicznych w Warszawie wykazano, że ograniczenia związane z leczeniem oceniane były najniżej zarówno przez nastolatków jak i rodziców, podczas gdy funkcjonowanie układu pokarmowego było najwyższym ocenianym obszarem [77].

9.7. MONITOROWANIE PRZEBIEGU MUKOWISCYDOZY

Zestawienie badań kontrolnych zalecanych w przypadku pacjentów z mukowiscydozą przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Badania kontrolne zalecane w przypadku pacjentów z mukowiscydozą [4].

Ambulatoryjne wizyty kontrolne – nie rzadziej niż co 3 miesiące (zalecane częściej, zwłaszcza w przypadku niemowląt i ciężkiego przebiegu choroby)	Kompleksowa ocena stanu zdrowia w ośrodku referencyjnym – 1x w roku
<ul style="list-style-type: none"> - badanie lekarskie, - pomiary antropometryczne, - badanie spirometryczne, - badanie bakteriologiczne płwociny, płwociny indukowanej lub wymazu z gardła, - w miarę potrzeby – rentgenografia (RTG) klatki piersiowej, pulsoksymetria lub gazometria 	<p>Poza podstawowymi badaniami laboratoryjnymi, należy ocenić rozwój fizyczny chorego oraz ewolucję zmian w układzie oddechowym i pokarmowym.</p> <p>W tym celu należy wykonać:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pomiary antropometryczne (wysokość, masa ciała, obwód, głębokość i szerokość klatki piersiowej, a u dzieci do 2. r.ż. również obwód głowy), - badania czynnościowe płuc – badanie spirometryczne, - badanie gazometryczne (ewentualnie pulsoksymetria) a u dzieci młodszych ew. pomiar PEFR, - RTG klatki piersiowej z ustaleniem wskazań do TK klatki piersiowej, - badanie bakteriologiczne płwociny, płwociny indukowanej lub wymazu z gardła, - USG jamy brzusznej (zalecana ocena wątrobowego przepływu krwi – USG dopplerowskie), - EKG i badanie echokardiograficzne, - ocenę efektywności suplementacji enzymatycznej u chorych niewydolnych trzustkowo/funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki u chorych wydolnych trzustkowo (odpowiednio bilans tłuszczowy albo stężenie elastazy-1 w kale), - badania laboratoryjne moczu i krwi (morfologia, odczyn Biernackiego, jonogram, mocznik, kreatynina, glukoza, kwas moczowy, proteinogram, markery wirusowego zapalenia wątroby typu A, B i C, transaminazy, gamma-glutamylotranspeptydaza, fosfataza alkaliczna, bilirubina, stężenie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, ferrytyna, układ krzepnięcia, badanie ogólne moczu), - ocenę kliniczną według punktacji Shwachmana i Kulczyckiego, - badanie laryngologiczne (ustalenie wskazań do tomografii zatok), - densytometrię (powyżej 10. r.ż.), - doustny test obciążenia glukozą (u chorych powyżej 10. r.ż.).

Szczególną uwagę należy poświęcić małym dzieciom i młodzieży ze względu na szybkie tempo wzrastania [15].

Quinsair® (lewofloksacyna, roztwór do nebulizacji) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



9.8. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”

Dane podstawowe

Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:	Quinsair® (lewofloksacyna, roztwór do nebulizacji) do leczenia przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.
Autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:	[REDACTED]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	19.09.2019

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały, na których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
2. Analiza problemu decyzyjnego	
2.1. Problem zdrowotny	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączenia badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak, rozdz. 2; rozdz. 3, rozdz. 4, rozdz. 5.
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2.
2.1.2. Etiologia i patogenezę	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
2.1.3. Rozpoznawanie	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odcięcia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.4, rozdz. 2.5 i rozdz. 9.6.2.

<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 9.6.2.
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.7.2 i rozdz. 9.7.
<i>Czy z rozdziału jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak, rozdz. 2.4, rozdz. 2.5, rozdz. 9.7.2.
2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.6.1 i 2.6.2.
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.6.2.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 9.6.1.
2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.7 i rozdz. 2.8.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.7 i 2.8.
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.7.3.
2.2. Wybór populacji docelowej	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano, że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 2.6.2.
2.3. Interwencja	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 3, rozdz. 9.
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczonej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 3, rozdz. 9.
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Tak, rozdz. 3, rozdz. 9.
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 3, rozdz. 9.
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 3, rozdz. 9.
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 3, rozdz. 9.
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 3, rozdz. 9.

Quinsair® (lewofloksacyna, roztwór do nebulizacji) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestrycyjnych?</i>	Tak, rozdz. 2.7.3.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 3, rozdz. 9.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 3, rozdz. 9.
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Tak, rozdz. 3, rozdz. 9.
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6.
2.4. Komparatory	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie, które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 2.9.
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • wykaz świadczeń gwarantowanych, • analizę rynku sprzedaży leków, • wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi, • rejstry? 	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 4.
2.5. Efekty zdrowotne	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 2.5, rozdz. 5.