



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Quinsair (lewofloksacyna)
we wskazaniu:**

„Leczenie lewofloksacyną przewlekłych zakażeń płuc
spowodowanych *Pseudomonas aeruginosa*
u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E 84)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.19.2020

Data ukończenia: 3 sierpnia 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Chiesi Poland Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Chiesi Poland Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

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

Wykaz wybranych skrótów

| | |
|-------------------------|--|
| Agencja / AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| AKL | analiza kliniczna |
| AOTMiT / Agencja | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| AWA | analiza weryfikacyjna Agencji |
| AWB | analiza wpływu na budżet |
| AWMSG | All Wales Medicines Strategy Group |
| AZT | aztreonam |
| b.d. | brak danych |
| BSC | najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care) |
| CADTH | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health |
| CF | zwłóknienie torbielowate |
| CFQ-R | kwestionariusz oceny jakości życia chorych na mukowiscydozę |
| CFTR | błonowy regulator przewodnictwa |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CMA | analiza minimalizacji kosztów |
| CUA | analiza kosztów użyteczności |
| CZN | cena zbytu netto |
| DGL | Departament Gospodarki Lekami |
| DOT | czas trwania leczenia |
| EBM | Evidence Based Medicine |
| EMA | Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency) |
| EORTC QLQ-30 | ang. European Organization for Research and Treatment - QLQ-30 |
| FDA | Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration) |
| FEF25-75 | natężony przepływ wydechowy pomiędzy 25-75 FVC |
| FEV1% | Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa |
| FVC | natężona pojemność życiowa płuc |
| G-BA | Gemeinsame Bundesausschuss |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| HR | iloraz hazardów (ang. hazard ratio) |
| HTA | ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment) |
| IQWiG | niem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| Komparator | interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej |
| LCI | dolna granica przedziału ufności |
| Lek | produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.) |
| MD | średnia różnic |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| N | liczebność grupy |
| n | liczba zdarzeń |
| NA | mediana nieosiągnięta w żadnej z grup |

| | |
|---|---|
| NCPE | National Centre for Pharmacoeconomics |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NNT | number needed to treat |
| PLC | placebo |
| ppFEV₁ | procentowa przewidywana wymuszona objętość wydechu w pierwszej sekundzie |
| PSA | probabilistyczna analiza wrażliwości |
| QoL | jakość życia (ang. quality of life) |
| RCT | randomizowane badanie kliniczne |
| RD | różnica ryzyka (ang. risk difference) |
| RDI | względna intensywność dawki (ang. relative dose intensity) |
| Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych | 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 oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388) |
| | |
| SD | odchylenie standardowe (ang. standard deviation) |
| SMC | Scottish Medicines Consortium |
| Technologia | technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji |
| TOB | tobramycyna |
| UCI | górną granicą przedziału ufności |
| UCZ | urzędowa cena zbytu |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| WMD | średnia ważona różnic |
| Wnioskodawca | wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji |
| Wytyczne AOTMiT | Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. |

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| Wykaz wybranych skrótów | 3 |
| Spis treści..... | 5 |
| 1. Informacje o wniosku | 7 |
| 2. Przedmiot i historia zlecenia | 8 |
| 2.1. Korespondencja w sprawie..... | 8 |
| 2.2. Kompletność dokumentacji..... | 8 |
| 3. Problem decyzyjny | 9 |
| 3.1. Technologia wnioskowana | 9 |
| 3.1.1. Informacje podstawowe | 9 |
| 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii | 9 |
| 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii | 9 |
| 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii..... | 9 |
| 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją..... | 9 |
| 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania..... | 9 |
| 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie..... | 10 |
| 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji | 11 |
| 3.2. Problem zdrowotny | 11 |
| 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej | 12 |
| 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne | 13 |
| 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne | 13 |
| 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych..... | 14 |
| 3.5. Refundowane technologie medyczne | 16 |
| 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę | 16 |
| 4. Ocena analizy klinicznej | 17 |
| 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy..... | 17 |
| 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia | 17 |
| 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania..... | 19 |
| 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 19 |
| 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 20 |
| 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 24 |
| 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa..... | 26 |
| 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy..... | 26 |
| 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności | 26 |
| 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa | 33 |
| 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł | 36 |
| 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa..... | 36 |
| 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne | 36 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 4.3. | Komentarz Agencji..... | 36 |
| 5. | Ocena analizy ekonomicznej..... | 39 |
| 5.1. | Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy..... | 39 |
| 5.1.1. | Opis i struktura modelu wnioskodawcy..... | 39 |
| 5.1.2. | Dane wejściowe do modelu..... | 40 |
| 5.2. | Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy..... | 45 |
| 5.2.1. | Wyniki analizy podstawowej..... | 45 |
| 5.2.2. | Wyniki analizy progowej..... | 46 |
| 5.2.3. | Wyniki analiz wrażliwości..... | 47 |
| 5.3. | Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy..... | 54 |
| 5.3.1. | Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy..... | 54 |
| 5.3.2. | Ocena danych wejściowych do modelu..... | 55 |
| 5.3.3. | Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej..... | 55 |
| 5.3.4. | Obliczenia własne Agencji..... | 55 |
| 5.4. | Komentarz Agencji..... | 56 |
| 6. | Ocena analizy wpływu na budżet..... | 57 |
| 6.1. | Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy..... | 57 |
| 6.1.1. | Opis modelu wnioskodawcy..... | 57 |
| 6.1.2. | Dane wejściowe do modelu..... | 57 |
| 6.2. | Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy..... | 58 |
| 6.2.1. | Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy..... | 59 |
| 6.2.2. | Ocena modelu wnioskodawcy..... | 60 |
| 6.2.3. | Wyniki analiz wrażliwości..... | 61 |
| 6.2.4. | Obliczenia własne Agencji..... | 61 |
| 6.3. | Komentarz Agencji..... | 61 |
| 7. | Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę..... | 63 |
| 8. | Uwagi do zapisów programu lekowego..... | 64 |
| 9. | Przegląd rekomendacji refundacyjnych..... | 65 |
| 10. | Warunki objęcia refundacją w innych państwach..... | 67 |
| 11. | Kluczowe informacje i wnioski..... | 68 |
| 12. | Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych..... | 71 |
| 13. | Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA..... | 74 |
| 14. | Źródła..... | 75 |
| 15. | Załączniki..... | 77 |

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 22.04.2020 r.
przekazujących kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1901.2019.20.PB

Przedmiot wniosków (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Quinsair (levofloxacinum), roztwór do nebulizacji, 240 mg, 56 amp., kod EAN: 08025153003014,

Wnioskowane wskazanie:

„Leczenie lewofloksacyną przewlekłych zakażeń płuc spowodowanych *Pseudomonas aeruginosa* u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E 84)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Quinsair (levofloxacinum), roztwór do nebulizacji, 240 mg, 56 amp - ██████████
-

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza racjonalizacyjna
 - analiza wpływu na system ochrony zdrowia
-

Podmiot odpowiedzialny:

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo, 26/A
43122 Parma
Włochy

Wnioskodawca:

Chiesi Poland Sp. z o. o.
Polska, 02-305, Warszawa,
Al. Jerozolimskie, 134

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 22 kwietnia 2020 r., znak PLR.4600.1901.2019.20.PB, (data wpływu do AOTMiT 22 kwietnia 2020 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Quinsair (levofloxacinum), roztwór do nebulizacji, 240 mg, 56 amp., kod EAN: 08025153003014,

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 4 sierpnia 2020 r., znak OT.4331.19.2020.JW.8. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień.

W dniu 24.08.2020 r. zostały przekazane Agencji uzupełnienia wnioskodawcy.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego, 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 [REDACTED], Kraków, 2019;
- Analiza kliniczna, 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 [REDACTED], Kraków, 2020;
- Analiza ekonomiczna, 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 [REDACTED], Kraków, 2020;
- Analiza wpływu na budżet płatnika, 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 [REDACTED], Kraków, 2020;
- Analiza racjonalizacyjna, 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 [REDACTED], Kraków, 2020;
- Uzupełnienie analiz względem wymagań minimalnych. Chiesi Poland Sp. z o.o.

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

| | |
|---|---|
| Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN | Quinsair (lewofloksacyna) roztwór do nebulizacji, 240 mg, 56 amp., kod EAN: 08025153003014 |
| Kod ATC | Leki przeciwbakteryjne działające ogólnie – fluorochinolony, kod ATC: J01MA12 |
| Substancja czynna | lewofloksacyna |
| Wnioskowane wskazanie | „Leczenie lewofloksacyną przewlekłych zakażeń płuc spowodowanych <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E 84)” |
| Dawkowanie | Zalecana dawka to 240 mg (jedna ampułka), podawana drogą wziewną dwa razy na dobę. |
| Droga podania | Wziewna |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | Mechanizm działania lewofloksacyny i innych leków przeciwbakteryjnych z grupy fluorochinolonów obejmuje hamowanie enzymów bakteryjnych - gyrazy DNA i topoizomerazy IV. |

Źródło: ChPL Quinsair

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

| | |
|--|--|
| Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | 25 marca 2015 |
| Zarejestrowane wskazania do stosowania | Quinsair jest wskazany do leczenia przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą. |
| Status leku sierocego | Nie |
| Warunki dopuszczenia do obrotu | Brak |

Źródło: ChPL Quinsair

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Quinsair, nie podlegał dotychczas ocenie Agencji. Ocenie Agencji nie podlegały również inne leki w tej linii leczenia przewlekłych zakażeń *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych chorych na mukowiscydozę.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

| | |
|-------------------------------------|--|
| Proponowana cena zbytu netto | Quinsair (lewofloksacyna) roztwór do nebulizacji, 240 mg, 56 amp., |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | Lek stosowany w ramach programu lekowego |

| | |
|--------------------|---------------------|
| Poziom odpłatności | Bezpłatnie |
| Grupa limitowa | Nowa grupa limitowa |
| | |

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

| | |
|--|--|
| Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym | Leczenie lewofloksacyną przewlekłych zakażeń płuc spowodowanych <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E 84) |
| Kryteria kwalifikacji do programu lekowego | 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. |
| Kryteria wyłączenia z programu | Kryteria wyłączenia 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) czynnik predysponujący 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, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, choroba Behçeta, nadciśnienie tętnicze, miażdżycy); i) ciąża lub karmienie piersią (czasowe zawieszenie leczenia w Programie lekowym). |
| Dawkowanie | Dawkowanie lewofloksacyny odbywa się zgodnie z zasadami określonymi w obowiązującej Charakterystyce Produktu Leczniczego Quinsair. Zalecana dawka lewofloksacyny to 240 mg (jedna ampulka), podawana drogą wziewną dwa razy na dobę, możliwe dokładnie co 12 godzin. Lek przyjmuje się w naprzemiennych cyklach, w których po 28 dniach podawania leku następuje 28 dni przerwy w jego podawaniu. |
| Badania przy kwalifikowaniu do leczenia | a) stężenie kreatyniny w surowicy krwi, b) badanie mikrobiologiczne potwierdzające zakażenie dróg oddechowych <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , c) EKG, d) oznaczenie stężenia glukozy na czczo we krwi. |
| Badania w celu monitorowania leczenia | 2. Monitorowanie leczenia 2.1. Wizyty kontrolne co 4 miesiące (co 2 cykle terapii). 2.2. Badania przeprowadzane raz w roku lub częściej w przypadku wskazań klinicznych (+/- 8 tygodni; jeśli badania były wykonywane wcześniej, np. podczas hospitalizacji czy wizyty kontrolnej nie ma potrzeby ich powtarzania): a) stężenie kreatyniny w surowicy krwi, b) oznaczenie stężenia glukozy na czczo we krwi, c) badanie spirometryczne, d) EKG. |

| | |
|-------------------------------|---|
| Monitorowanie programu | <p>a) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ),</p> <p>b) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia,</p> <p>c) przekazywanie informacji sprawozdawczorozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p> |
|-------------------------------|---|

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie zostało zawężone względem wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Quinsair.

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Quinsair, będzie możliwe jego zastosowanie wyłącznie u dorosłych pacjentów chorych na mukowiscydozę i udokumentowanym, przewlekłym zakażeniem płuc wywołane przez *Pseudomonas aeruginosa*. Jednak zapisy proponowanego programu lekowego ograniczają możliwość stosowania lewofloksacyny do chorych, u których wystąpiła nietolerancja lub brak poprawy/stabilizacji klinicznej po zastosowaniu wziewnych antybiotyków: kolistyny i tobramycyny.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Quinsair, lek ten dostępny będzie w ramach programu lekowego „Leczenie lewofloksacyną przewlekłych zakażeń płuc spowodowanych *pseudomonas aeruginosa* u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E 84)”, przy odpłatności określonej jako lek wydawany bezpłatnie.

Aktualnie istnieje program lekowy B. 27 Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E 84) w ramach którego refundowana jest tobramycyna.

Grupa limitowa

Wnioskodawca proponuje utworzenie nowej grupy limitowej dla wnioskowanego leku, w skład której wchodziłby tylko produkt leczniczy Quinsair.

Proponowana cena



3.2. Problem zdrowotny

ICD10: E84 Zwłóknienie wielotorbielowate [cystic fibrosis]

Definicja

Mukowiscydoza (zwłóknienie torbielowate – cystic fibrosis; CF) jest ogólnoustrojową, nieuleczalną chorobą przewlekłą o postępującym przebiegu, dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Choroba wynika z zaburzenia wydzielania gruczołów zewnątrzwydzielniczych i dotyczy głównie układów oddechowego i pokarmowego.

Etiologia i patogeneza

Mukowiscydoza jest najczęściej występującą w populacji kaukaskiej genetycznie uwarunkowaną chorobą o autosomalnym recesywnym typie dziedziczenia. W patogenezie choroby podstawową rolę odgrywają mutacje genu CFTR (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, błonowy regulator przewodnictwa) zlokalizowanego na długim ramieniu siódmego chromosomu. Mukowiscydoza jest chorobą wieloukładową. W klasycznej (pełnoobjawowej) postaci manifestuje się przede wszystkim przewlekłą chorobą oskrzelowo-płucną, zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki oraz podwyższonym stężeniem chlorków w pocie.

W układzie oddechowym w efekcie zaburzeń funkcji białka CFTR dochodzi do zmniejszenia warstwy żolowej płynu okolorzęsowego, zmiany jego właściwości fizykochemicznych, osłabienia ruchu rzęsek i upośledzenia mechanizmów oczyszczania śluzowo-rzęskowego. Kumulacja gęstej i lepkiej wydzieliny prowadzi do upośledzenia drożności, przewlekłego stanu zapalnego i destrukcji przewodów wyprowadzających gruczołów zewnątrzwydzielniczych.

Patogenem na który chorzy na mukowiscydozę narażeni są najczęściej jest *Pseudomonas aeruginosa*, gram ujemna bakteria. *P. aeruginosa* w płucach chorego na mukowiscydozę tworzy biofilm, który jest przyczyną przewlekłych, trudnych do leczenia zakażeń.

Przewlekłe zakażenie wywołane przez *Pseudomonas aeruginosa* jest definiowane jako powtarzalne (w ostatnich 12 miesiącach):

- dodatnie posiewy mikrobiologiczne w kierunku *P. aeruginosa* (>50% kultur dodatnich);
- obecność dodatnich przeciwciał w surowicy przeciwko *P. aeruginosa* lub obserwowane mukoidy.

Definicja przewlekłego zakażenia wywołanego przez *P. aeruginosa* proponowana przez grupę EuroCareCF, to 50% lub więcej dodatnich wyników próbek w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

Źródło: OT_4350_26/2015, PTWM 2019

Epidemiologia

Na podstawie danych pochodzących z rejestrów i badań przesiewowych noworodków częstość występowania CF w Europie jest zróżnicowana i waha się od 1:1353 w Irlandii, 1:1800 w Słowacji, 1:2833 w Czechach do 1:5600 w Szwecji, 1:6000 w Portugalii i 1:25 000 w Finlandii. Analizy przeprowadzone w Polsce w ostatniej dekadzie szacują częstość występowania mukowiscydozy na 1:4394–5000.

Źródło: PTWM 2017

Biorąc pod uwagę dostępne dane (wyniki rejestru prowadzonego do 2012 roku, wyniki badania przesiewowego noworodków, prowadzonego w Polsce od 2009 roku, oraz wyniki badań ankietowych i opinie ekspertów) szacuje się, że w Polsce żyje blisko 2400 chorych na mukowiscydozę. W Polsce mediana wieku w chwili zgonu na CF wynosi blisko 24 lata.

Źródło: PTWM 2019

Zakażenie *P. aeruginosa* dotyczy ok. 60%-80% chorych, w tym 80% dorosłych. Spośród zakażonych *P. aeruginosa* około 2% jest zakażonych pałeczką odporną na kolistyny.

Źródło: OT_4350_26/2015

Przebieg naturalny i rokowanie

O długości i jakości życia chorych na mukowiscydozę decydują przede wszystkim patologiczne zmiany w układzie oddechowym i dynamika ich rozwoju.

Mukowiscydoza ma różny przebieg – od zgonu w pierwszych dniach życia wskutek powikłań niedrożności smółkowej lub ciężkiej niewydolności oddechowej, do pojawienia się pierwszych objawów dopiero po upływie 10-20 lat i tylko niewielkiego skrócenia życia. Najczęściej występuje postępująca destrukcja oskrzeli z zajęciem miąższu płuc, co prowadzi do niewydolności oddechowej i zgonu.

Najczęstszą przyczyną zgonu (>90%) jest niewydolność oddechowa, przez to wskaźniki czynnościowe układu oddechowego (zwłaszcza FEV₁) mają największą wartość rokowniczą.

Rokowanie pogarsza przewlekła kolonizacja *P. aeruginosa* lub MRSA, zakażenie *B. cepacia*, nadreaktywność oskrzeli, cukrzyca, wystąpienie krwioplucia lub odmy, niski status społeczno-ekonomiczny.

Źródło: OT_4350_26/2015, PTWM 2019

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie z opinią prof. Janusza Milanowskiego szacunkowa liczba dorosłych chorych na mukowiscydozę wynosi ok. 2500 osób, a liczba nowych przypadków to ok. 70-80 osób rocznie. Liczbę pacjentów, która byłaby leczona ocenianą technologią po objęciu jej refundacją ekspert szacuje na kilkanaście osób.

Prof. Milanowski przytacza dane z raportu „Opieka nad chorymi na mukowiscydozę”, gdzie wskazano iż u 75-80% dorosłych pacjentów chorych na mukowiscydozę dochodzi do kolonizacji *Pseudomonas aeruginosa*, natomiast

ok. 130 chorych otrzymywało tobramycyną w ramach programu lekowego B.27. Brak jest natomiast danych dotyczących częstości występowania nietolerancji lub nieskuteczności antybiotykoterapii wziewnej w Polsce.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network (GIN; <http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE; <https://www.nice.org.uk/>);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC; <https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International (<http://english.prescrire.org/>);
- National Guideline Clearinghouse (NGC; <https://www.guideline.gov/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN; <http://www.sign.ac.uk/>);
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>);
- UpToDate (<https://www.uptodate.com/home>);
- DynaMed Plus (<http://www.dynamed.com/>);
- Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (<https://cpicpgx.org/>)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 30.07.2020 r.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 2 wytyczne zagraniczne (ECFS 2018, NICE 2017) i 2 wydane przez polskie organizacje (KOMPAS 2017, PTM 2009), które opisują bieżące standardy postępowania w leczeniu mukowiscydozy.

Przy terapii schorzeń związanych z układem oddechowym zaleca się stosowanie antybiotykoterapii, leków mukolitycznych, leków rozszerzających oskrzela, leków przeciwzapalnych, leków przeciwgrzybiczych oraz fizjoterapię. W przypadku leczenia przewlekłych zakażeń *P. aeruginosa* wszystkie wytyczne przede wszystkim zalecają stosowanie wziewnych preparatów tobramycyny lub kolistyny co drugi miesiąc, do końca życia, niezależnie od antybiotykowrażliwości i stopnia zaawansowania choroby płuc. Jako opcje w tym wskazaniu, wymieniana są lewofloksacyna (przez polskie wytyczne KOMPAS 2017) lub aztreonam.

Najważniejsze informacje z odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej razem z opisem kategorii lub jakości dowodów, na podstawie których zostały sformułowane.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--|---|
| <p>KOMPAS 2017 (Polska)</p> | <p>Brak powodzenia leczenia lub nielezione pierwszorazowe zakażenie <i>P. aeruginosa</i> powoduje przejście w zakażenie przewlekłe, związane z pogorszeniem czynności płuc, gorszym stanem odżywienia, większą liczbą zaostrzeń zmian oskrzelowo-płucnych i wyższą śmiertelnością.</p> <p>Przewlekłe zakażenie definiowane jest jako obecność > 50% posiewów dodatnich wykonanych w ciągu ostatniego roku (ocena min. 4 posiewów/rok). Stanowi ono wskazanie do rozpoczęcia przewlekłej antybiotykoterapii wziewnej. Wytyczne amerykańskie zalecają stosowanie u pacjentów > 6. r. ż. wziewnych preparatów tobramycyny co drugi miesiąc (w cyklach 28-dniowych) do końca życia, niezależnie od antybiotykowrażliwości i stopnia zaawansowania choroby płuc. W Polsce lek dostępny jest w ramach programu lekowego NFZ dla bardzo małej liczby pacjentów ze względu na ograniczone kryteria włączenia. Wysoki koszt leczenia poza programem lekowym powoduje, że chorych nie stać na leczenie zgodne ze standardami, co znacznie pogarsza przebieg choroby oskrzelowo-płucnej i rokowanie. Podobnie wysoki koszt leczenia preparatami zawierającymi aztreonam uniemożliwia ich stosowanie. Natomiast w Polsce szeroko stosowana jest w nebulizacji kolistyna w postaci przeznaczonej do podawania pozajelitowego.</p> <p>W przypadku zakażeń <i>P. aeruginosa</i> stosowane antybiotyki doustne i wziewne obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cyprofloksacyna, • lewofloksacyna, • ofloksacyna, • tobramycyna w nebulizacji/postać proszkowa/pozajelitowo, |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • kolistymet sódowy (kolistyna) pozajelitowo/postać proszkowa, • aztreonam w postaci lizyny w nebulizacji, • gentamycyna pozajelitowo, • meropenem pozajelitowo, • amikacyna pozajelitowo, • ceftazydym pozajelitowo. <p><i>Brak siły zaleceń i poziomu dowodów.</i></p> |
| <p>PTM 2009 (Polska)</p> | <p>Antybiotyki stosuje się w przypadku nowych zakażeń oraz w zaostrzeniu przewlekłej choroby oskrzelowo-płucnej. Stwierdzenie zaostrzenia choroby oskrzelowo-płucnej jest wskazaniem do przeprowadzenia celowanej antybiotykoterapii, zazwyczaj 14-dniowego leczenia dożylnego, a w łagodniejszych przypadkach leczenia doustnego, opartego o lekowrażliwość flory bakteryjnej. Ze względu na zwiększoną eliminację leków z organizmu chorych na mukowiscydozę oraz na słabą penetrację do wydzieliny oskrzelowej, dawki antybiotyków powinny być większe niż zalecane u innych chorych.</p> <p>Najczęściej zalecany dobór antybiotyków w przypadku zakażeń <i>P. aeruginosa</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> – nowe zakażenie (również u chorych bez klinicznych objawów zaostrzenia): cyprofloksacyna doustnie przez 3 tygodnie + kolistyna lub tobramycyna wziewnie przez 3 miesiące lub aminoglikozydy + ceftazydym lub piperacylina; w przypadku braku eradykacji należy kontynuować antybiotyk wziewnie; – zakażenie przewlekłe: dożylnie leczenie zaostrzeń zgodnie z wynikiem lekowrażliwości oraz sekwencyjna lub ciągła antybiotykoterapia wziewna. Zakażenia wymagają bezwzględnej izolacji od innych chorych na CF. <p><i>Brak siły zaleceń i poziomu dowodów.</i></p> |
| <p>ECFS 2018 (Europa)</p> | <p>W przypadku przewlekłych zakażeń <i>P. aeruginosa</i> wytyczne zalecają stosowanie tobramycyny wziewnie co drugi miesiąc, niezależnie od ciężkości choroby płuc, i kontynuowanie przez czas nieokreślony (300 mg dwa razy dziennie przez 28 dni, naprzemiennie z 28 dniami przerwy w leczeniu). Wykazano, że inhalacja tobramycyny w postaci suchego proszku ma równoważną skuteczność.</p> <p>Wziewny aztreonam lizyna jest zalecany jako alternatywa zarówno w wytycznych europejskich, jak i amerykańskich. Kolistymet (dwa razy dziennie) jest szeroko stosowany w Europie, a obecnie jest również dostępny w postaci preparatu w postaci suchego proszku.</p> <p><i>Brak siły zaleceń i poziomu dowodów.</i></p> |
| <p>NICE 2017 (Wlk. Brytania)</p> | <p>W przypadku zakażenia <i>P. aeruginosa</i>, zalecane jest leczenie doustnym/dożylnym antybiotykiem łącznie z antybiotykiem wziewnym. W przewlekłym zakażeniu zalecane jest stosowanie antybiotyku wziewnego. Należy rozważyć nebulizację kolistyną jako terapię I rzutu. W pozostałych przypadkach można zastosować nebulizację aztreonamem, czy tobramycyną.</p> <p><i>Brak siły zaleceń i poziomu dowodów.</i></p> |

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia. W tabeli poniżej przedstawiono opinię prof. Janusza Milanowskiego, Kierownika Kliniki Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Szpitala Klinicznego w Lublinie oraz opinię Fundacji Pomocy Rodzinom i Chorym na Mukowiscydozę MATIO.

Tabela 4. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

| Pytanie | Prof. dr hab. n. med. Janusz Milanowski Kierownik Kliniki Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Szpitala Klinicznego w Lublinie |
|--|--|
| Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu | <i>Aztreonam w postaci proszku do sporządzania roztworu do nebulizacji</i> <i>Antybiotykoterapia ogólnoustrojowa.</i> |
| Technologie medyczne, które w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją | - |
| Najtańsze technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu | - |
| Technologie uważane za najskuteczniejsze wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu | - |

Ponadto w tabelach poniżej przedstawiono opinie na temat problemów z aktualnie stosowanymi technologiami medycznymi i możliwymi rozwiązaniami poprawiającymi sytuację pacjentów w ocenianym wskazaniu oraz opinie na temat korzyści i możliwych nadużyć wynikających z refundacji wnioskowanej interwencji.

Tabela 5. Opinia eksperta na temat problemów z aktualnie stosowanymi technologiami medycznymi i możliwymi rozwiązaniami poprawiającymi sytuację pacjentów w ocenianym wskazaniu

| Pytanie | Prof. dr hab. n. med. Janusz Milanowski Kierownik Kliniki Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Szpitala Klinicznego w Lublinie |
|---|--|
| Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia | <i>Brak refundacji antybiotykoterapii wziewnej w ramach III linii – leczenie wyłącznie antybiotykami dożylnymi. Wysoki koszt leczenia aztreonamem.</i> |
| Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia poprawiające sytuację pacjentów w ocenianym wskazaniu | <i>- zwiększenie liczby chorych w programie lekowym B.27 – poprawa dostępu do leczenia II linii; - poprawa dostępu do leczenia dla pacjentów > 18 r. ż.; zwiększenie placówek realizujących program leczenia przewlekłych zakażeń Pseudomonas Aeruginosa u osób dorosłych lub specjalistyczne centra leczące mukowiscydozę u dorosłych; - możliwość terapii naprzemiennej dwoma antybiotykami - możliwość leczenia w III linii</i> |
| Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii | <i>W przypadku stosowania antybiotyków z grupy fluorochinolonów (w tym lewofloksacynę) możliwe jest wystąpienie poważnych działań niepożądanych dotyczących głównie układu mięśniowo-szkieletowego i nerwowego. W przypadku antybiotykoterapii wziewnej ryzyko ich wystąpienia jest niższe niż w przypadku antybiotykoterapii ogólnoustrojowej. Badania epidemiologiczne wskazują też na zwiększone ryzyko wystąpienia tętniaka aorty i rozwarstwienia aorty u osób predysponowanych i w starszym wieku.</i> |
| Możliwości nadużyc/niewłaściwego zastosowania związanego z objęciem refundacją | <i>Grupa pacjentów jest bardzo ograniczona.</i> |
| Subpopulacje, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii | <i>Nie ma danych pozwalających na określenie subpopulacji.</i> |
| Subpopulacje, które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii | <i>Nie ma danych pozwalających na określenie subpopulacji.</i> |

Tabela 6. Opinia Fundacji Pomocy Rodzinom i Chorym na Mukowiscydozę MATIO

| Stowarzyszenie | Fundacja Pomocy Rodzinom i Chorym na Mukowiscydozę MATIO |
|--|--|
| Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia? | <i>Obecnie pacjenci mają dobry dostęp do kolistyny wziewnej (lek dostępny na receptę niestety z założenia nie dostosowany do inhalacji) ale w przypadku tobramycyny program lekowy jest tak skonstruowany, że nie wszyscy pacjenci mogą otrzymać leczenie. Obecnie niewielka liczba pacjentów może być leczona tobramycyną a aztreonam nie jest dostępny. Ze względu na cenę innych antybiotyków wziewnych, pacjenci nie mogą ich kupić samodzielnie. Organizacje pacjentów od wielu lat wskazują na te ograniczenia. W przypadku zakażeń Pseudomonas Aeruginosa nie ma jednego skutecznego antybiotyku. W innych krajach europejskich pacjenci mogą otrzymywać różne antybiotyki w dowolnych konfiguracjach (terapia naprzemienna), w Polsce nie jest to możliwe.</i> |
| Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu? | <i>Nie ma rozwiązań systemowych, które mogą poprawić sytuację pacjentów w populacji chorych na mukowiscydozę, którzy wymagają zastosowania kolejnego antybiotyku. Naszym zdaniem rozwiązanie systemowe jest odległe i nie zastąpi dostępu do leków. Propozycje rozwiązań: Łatwiejszy dostęp (może na receptę) do antybiotyków wziewnych, ponieważ z wiekiem dochodzi do zakażeń Pseudomonas Aeruginosa jeśli terapie są stosowane w programie lekowym, to takie sformułowanie zapisów programu, żeby pacjenci mieli łatwiejszy dostęp do leczenia możliwość terapii naprzemiennej różnymi antybiotykami. Ogólnopolska koordynacja pacjentów, wprowadzenie ogólnopolskiego rejestru (równoległe z europejskim) z większą ilością rekordów, dostępność do większej gamy leków w tym antybiotyków i leków przyczynowych</i> |
| Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii | <i>- utrzymanie lub poprawa funkcji płuc – ponieważ mukowiscydoza jest schorzeniem postępującym, sukcesem jest zachowanie funkcji płuc, mierzonej najczęściej poprzez FEV1 - zmniejszenie liczby zaostrzeń choroby oskrzelowo-płucnej - zmniejszenie częstości pobytu w szpitalu</i> |

| Stowarzyszenie | Fundacja Pomocy Rodzinom i Chorym na Mukowiscydozę MATIO |
|---|---|
| | - jeśli to możliwe, zmniejszenie uciążliwości leczenia np. krótszy czas nebulizacji - poprawa jakości życia - zwiększenie aktywizacji zawodowo-społecznej |
| Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii | Zapisy programu lekowego, które mogą ograniczyć możliwość stosowania leku. |
| Inne uwagi | Fundacja MATIO od wielu lat zabiega o dostępność wszystkich możliwych leków stosowanych w leczeniu mukowiscydozy. Takie działanie pozwoliłoby na dobór właściwej terapii przez lekarza prowadzącego. Tym samym leczenie byłoby efektywniejsze niekoniecznie droższe co często jest zarzucane środowisku ubiegającemu się o takie rozwiązania. Uważamy, że gama leków refundowanych w Polsce dla chorych na mukowiscydozę jest bardzo uboga w stosunku do innych krajów UE. Tym samym pacjent generuje niepotrzebne koszty dla systemu wynikające z częstych hospitalizacji (przeleceń). Mając większy dostęp do leków oraz rozwiązań systemowych m.in. takich jak Home Care pacjent z mukowiscydożą generował by „oszczędności” które można byłoby przeznaczyć na zwiększenie dostępności do kolejnych leków. Należy też zwrócić uwagę na koszty społeczne jakimi są obciążone rodziny chorych i sami chorzy na co należałoby zwrócić szczególną uwagę. |

3.5. Refundowane technologie medyczne

Według aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18.02.20120 r. w leczeniu zakażeń *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydożą refundowane są antybiotyki:

- azytromycyna – (Azibiot, Azimycin, AzitroLek, Azitrox, Azycyna, Azytact, Canbiox, Macromax, Nobaxin, Sumamed),
- kolistyna (Colistin TZF);

Ponadto ze środków publicznych finansowana jest również tobramycyna (Bramitob, Tobramycin Via pharma, Tobramycyna SUN) w programie lekowym: leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydożą (ICD-10 E84).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

W poniższej tabeli przedstawiono wybór wnioskodawcy w zakresie technologii alternatywnych dla leku Quinsair w ocenianym wskazaniu.

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

| Komparator | Uzasadnienie wnioskodawcy | Ocena wyboru wg analityków Agencji |
|--|---|--|
| Aztreonam | <i>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</i> | Wybór wnioskodawcy należy uznać za poprawny. |
| Brak antybiotykoterapii wziewnej (placebo) | <i>Aktualnie w Polsce, w ramach III linii terapii, większość pacjentów z analizowanej populacji praktycznie nie ma dostępu do antybiotykoterapii wziewnych, stąd też jako drugi komparator dla analizowanej interwencji uznano placebo (brak stosowania antybiotykoterapii wziewnej).</i> | |

Zapisy proponowanego programu lekowego 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. Wybór przez wnioskodawcę aztreonamu oraz braku antybiotykoterapii wziewnej (placebo) jako komparatorów w tej linii leczenia należy uznać za zasadny.

Jako komparator dodatkowy rozważano również azytromycynę, jednak ta zalecana jest z uwagi na jej działanie immunomodulujące a nie przeciwbakteryjne, i stosowana wspomagająco, równolegle do antybiotykoterapii wziewnej, dlatego też nie została wzięta pod uwagę przy wyborze komparatorów dla lewofloksacyny w analizowanym wskazaniu.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Quinsair (lewofloksacyna) 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. Analizę przeprowadzono w porównaniu do placebo (brak zastosowania antybiotykoterapii wziewnej¹) i aztreonamu.

Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny pod kątem dostępności dowodów naukowych dla ocenianej interwencji. Kwalifikacji badań dokonano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, przedstawionych w poniższej tabeli.

Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych dot. lewofloksacyny do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|-------------|--|---|---|
| Populacja | Dorośli chorzy na mukowiscydozę, z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , u których wystąpiła nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną | <ul style="list-style-type: none"> populacja inna niż przewlekłe zakażenie płuc wywołane <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u pacjentów z mukowiscydozą, populacja ograniczona jedynie do populacji pediatrycznej (<18 roku życia), zdrowi ochotnicy. | Brak uwag |
| Interwencja | Lewofloksacyna w postaci roztworu do nebulizacji (produkt leczniczy Quinsair), stosowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego oraz proponowanym programem lekowym | <p>Jeżeli lewofloksacynę stosowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> w innej formie niż roztwór do nebulizacji (np. doustnej, dożylniej), stosowano w schemacie dawkowania niezgodnym z zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego/proponowanym Programie Lekowym, w skojarzeniu z innymi wziewnymi antybiotykami. | Brak uwag |
| Komparatory | <ul style="list-style-type: none"> placebo (brak stosowania antybiotykoterapii wziewnej) aztreonam | Komparator inny niż placebo lub aztreonam (za wyjątkiem badań użytecznych do porównania pośredniego z aztreonamem), | Na wniosek AOTMiT wnioskodawca wyszczególnił schematy stosowane w ramach terapii wspomagającej. Na standardową opiekę oraz leczenie zaostrzeń składały się wszystkie dostępne pacjentowi z mukowiscydozą sposoby postępowania w Polsce tj.: farmakoterapia, enzymy trzustkowe, wyroby medyczne, suplementacja diety (witaminy, preparaty żywieniowe, fosfolipidy), fizjoterapia, rehabilitacja, badania ambulatoryjne i pobyty szpitalne. |

¹ brak zastosowania antybiotykoterapii wziewnej oznacza stosowanie najlepszej terapii wspomagającej (ang. best supportive care, BSC)

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|-----------------------|--|--|---|
| Punkty końcowe | <p>Z zakresu skuteczności klinicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • funkcja płuc oceniana na podstawie zmiany wartości: <ul style="list-style-type: none"> - 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 choroby; • czas do konieczności zastosowania i/lub czas trwania dodatkowej antybiotykoterapii przeciwko <i>Pseudomonas aeruginosa</i>; • zmiana gęstości <i>Pseudomonas aeruginosa</i> w płwocinie; • ocena mikrobiologiczna posiewów z dróg oddechowych/płwociny wraz z oceną wrażliwości na antybiotyki wyizolowanych bakterii; • zmiana jakości życia, • stopień przestrzegania zaleceń terapii <p>Z zakresu bezpieczeństwa: – ryzyko wystąpienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. | <p>Badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w których oceniano jedynie trzeciorzędowe, nieistotne klinicznie punkty końcowe, • oceniających jedynie właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne wnioskowanej interwencji. | <p>Punkty końcowe wskazane przez wnioskodawcę zgadzają się z punktami końcowymi rekomendowanymi przez EMA do oceny skuteczności leków stosowanych w przewlekłych zakażeniach <i>P. aeruginosa</i> w przebiegu mukowiscydozy..²</p> |
| Typ badań | <p>Randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne, uwzględniające porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa lewofloksacyny względem komparatora (placebo, czyli braku stosowania antybiotykoterapii wziewnej lub aztreonamu), badania jednoramienne dedykowane wnioskowanej interwencji</p> | <p>Badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeprowadzone z zastosowaniem modeli zwierzęcych, • oceniające efektywność kosztową, • przeprowadzone w warunkach in vitro, • opracowania przeglądowe (niebędących: raportem HTA, przeglądem systematycznym, meta-analizą, analizą zbiorczą), • opracowania farmakoekonomiczne i kosztowe; • abstrakty do badań użytecznych do przeprowadzenia porównania pośredniego z aztreonamem (uwzględniano jedynie publikacje pełnotekstowe). | <p>Brak uwag</p> |

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis-first-version_en.pdf

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|---------------|--|--|--------------------|
| Inne kryteria | <ul style="list-style-type: none"> • badania w języku: angielskim i polskim, • wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi, • w przypadku braku lub zidentyfikowania niewielkiej liczby badań dotyczących populacji docelowej, dopuszczono możliwość włączenia opracowań przeprowadzonych w szerszej populacji pacjentów, tj. bez ograniczenia do rodzaju stosowanych wcześniej antybiotykoterapii, • w przypadku braku randomizowanych badań klinicznych dla danej populacji, dopuszczano możliwość włączania badań o niższej wiarygodności, • w przypadku braku badań dotyczących bezpośredniego porównania z komparatorem, planowano rozważenie przeprowadzenia porównania pośredniego lub w przypadku dostępności, wykorzystanie już przeprowadzonych opracowań wtórnych opartych na przeglądzie systematycznym, zawierających takie porównanie. | Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia | Brak uwag |

Skróty: ChPL – charakterystyka produktu leczniczego;

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia dowodów naukowych, dokonano przeszukania baz: PubMed, Cochrane Library, Embase oraz w innych bazach. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 17.06.2019 r.

Ponadto wnioskodawca sprawdził również doniesienia w rejestrach badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu) oraz przeszukał piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia.

Wyszukiwanie weryfikacyjne analityków Agencji przeprowadzone 31.07.2020 r. nie ujawniło dodatkowych dowodów, które powinny zostać uwzględnione przez wnioskodawcę.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy dotyczącego oceny skuteczności i bezpieczeństwa lewofloksacyny odnaleziono dwa randomizowane badania kliniczne, oceniające efekty stosowania lewofloksacyny w bezpośrednim porównaniu z placebo, przeprowadzone w populacji pacjentów z mukowiscydozą i przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa*: badanie II fazy MPEX-207 i badanie II fazy MPEX-204.

W badaniu MPEX-204 wyróżniono 3 grupy stosujące różne dawki lewofloksacyny. W zakresie analizy skuteczności wyniki grup, w których dawkowanie było niezgodne z dawkowaniem zawartym w ChPL Quinsair i proponowanym programie lekowym nie zostało uwzględnione w analizie.

Dane na temat bezpieczeństwa obejmowały wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę zaplanowanego leczenia (brak podziału na grupy w zależności od stosowanej dawki).

Badania o niższej wiarygodności

Poza wskazanymi wyżej badaniami typu RCT do analizy wnioskodawcy włączono dwa badania niższej wiarygodności: prospektywne badanie obserwacyjne Schwarz 2017 (wyniki dostępne jedynie w postaci abstraktu)

oraz jednoramienne eksperymentalne badanie Elborn 2016a, stanowiące przedłużoną fazę badania RCT porównującego wziewne antybiotyki: lewofloksacynę i tobramycynę.

Badanie Schwarz 2017 dotyczyło oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lewofloksacyny w formie wziewnej, w populacji pacjentów z mukowiscydozą i zakażeniem płuc wywołanym *Pseudomonas aeruginosa* w ramach niemieckiego rejestru pacjentów z mukowiscydozą. W badaniu uczestniczyło 56 pacjentów, mediana wieku wynosiła 34,3 lata (zakres 17-73), a okres obserwacji wyniósł >4 tygodni (brak dokładnych informacji).

W badaniu Elborn 2016a brali udział chorzy z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa* leczeni wcześniej co najmniej trzema pełnymi cyklami terapii wziewnej tobramycyną, a następnie trzema cyklami terapii wziewnej tobramycyną lub lewofloksacyną w ramach badania klinicznego. Pacjenci mieli możliwość rozpoczęcia terapii lewofloksacyną (w przypadku osób leczonych wcześniej tobramycyną) lub kontynuacji terapii lewofloksacyną przez kolejne trzy cykle. Pacjenci z mukowiscydozą rekrutowani do badania musieli spełniać następujące kryteria włączenia: mieć więcej niż 12 lat i historię zakażenia *Pseudomonas aeruginosa*. Z uwagi na fakt, że celem włączenia badania Elborn 2016a przez wnioskodawcę było przedstawienie dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo lewofloksacyny stosowanej wziewnie w dłuższym okresie obserwacji, w ramach poniższej AWA przedstawiono jedynie wyniki dla subpopulacji, która stosowała lewofloksacynę również na etapie badania RCT. Liczebność tej populacji wyniosła 56 chorych. Średnia wieku wyniosła 27,8 lat (\pm 9,8).

Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową

Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio stosowanie lewofloksacyny i aztreonamu w populacji dorosłych pacjentów z mukowiscydozą i przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa* wnioskodawca włączył do AKL przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową Elborn 2016b. Celem przeglądu systematycznego Elborn 2016b było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa lewofloksacyny z innymi zarejestrowanymi w Europie wziewnymi antybiotykami, stosowanymi w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą i cierpiących na przewlekłe zakażenia płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa*. W ramach metaanalizy dokonano również porównania z placebo. Do przeglądu Elborn 2016b włączono 12 publikacji, które pozwoliły na przeprowadzenie porównań w dwóch okresach obserwacji: 4 tygodni i 24 tygodni. W niniejszej AWA wyniki dla aztreonamu przedstawiono jedynie w dawce 75 mg 3x na dobę, zgodnie z dawkowaniem wg ChPL Cayston.

Podsumowanie przeglądu systematycznego Elborn 2016b znajduje się w rozdziale 5.2 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono charakterystykę badań MPEX-207 oraz MPEX-204, które były podstawą oceny skuteczności i bezpieczeństwa produktu Quinsair przez wnioskodawcę.

Szczegółowy opis badań wskazanych w tabeli znajduje się w rozdziale 5.1 AKL wnioskodawcy.

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|---|--|--|
| MPEX-207 (Flume 2016) <u>Źródło finansowania:</u> Horizon Pharma Autorzy złożyli deklarację o konflikcie interesów | Badanie III fazy, randomizowane, podwójnie zaślepione, prospektywne, wieloośrodkowe i międzynarodowe (97 ośrodków w USA, Kanadzie, Australii, Nowej Zelandii, Izraelu). Typ hipotezy: <i>superiority</i> <u>Interwencja:</u> Grupa badana – lewofloksacyna w postaci roztworu do nebulizacji w dawce 240 mg 2x dobę, przez 28 dni, następnie brak terapii przez kolejne 28 dni. Grupa kontrolna – placebo w postaci 0,9% roztworu soli fizjologicznej 2x dobę, przez 28 dni; następnie brak terapii przez kolejne 28 dni; Czas obserwacji: 56 dni (w tym: 1 cykl terapii (28 dni) + 28 dniowy okres bez leczenia). | <u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Wiek > 12 lat; Masa ciała \geq 30kg potwierdzona diagnoza mukowiscydozy i spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> stężenie chlorków w pocie \geq60 mEq/l oznaczone za pomocą ilościowego testu jontoforezy pilokarpinowej 2 mutacje genu CFTR nieprawidłowa wartość przezbłonowej różnicy potencjałów w nosie uzyskanie FEV1% wynoszącej >25% ale <85% wartości należnej w czasie wizyt przesiewowych, w oparciu o kryteria Hankinsona/National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III przewlekła infekcja <i>P. aeruginosa</i>: dodatni wynik posiewu na obecność <i>P. aeruginosa</i> na podstawie badania mikrobiologicznego płwociny lub wymazu z gardła (w sytuacji, gdy pacjent nie jest w stanie wykrztusić | <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> Czas do zaostrzenia objawów płucnych, (zaostrzenie objawów płucnych definiowane zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami Fuchsa)[^] <u>Wybrane drugorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> Czas do konieczności stosowania innych leków przeciwbakteryjnych przeciwko <i>P. aeruginosa</i> Ocena funkcji płuc (zmiana FEV1%, FVC, FEF₂₅₋₇₅)[^][^] <ul style="list-style-type: none"> zmiana FEV1% - zmiana objętości powietrza, którą badany jest w stanie wydmuchać z płuc podczas |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|--|--|---|
| | | <p>plwociny) w czasie wizyt przesiewowych i co najmniej jeden pozytywny posiew na obecność <i>P. aeruginosa</i> w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed pierwszą wizytą w badaniu,</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie co najmniej trzech 28-dniowych cykli lub łącznie przez 84 dni tobramycyny w postaci wziewnej w ciągu 12 wcześniejszych miesięcy, z co najmniej 14-dniowym zakończonym cyklem w ciągu 29-84 dni przez pierwszą wizytą w badaniu • stabilny klinicznie stan zdrowia bez istotnych zmian w ciągu 28 dni przed pierwszą wizytą w badaniu. <p><u>Niektóre kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci, którzy brali już udział w badaniu dot. lewofloksacyny • pacjenci, którzy brali udział w innych badaniach klinicznych • pacjenci, którzy stosowali jakiegokolwiek nebulizowane lub ogólnoustrojowe środki przeciwdrobnoustrojowe aktywne przeciwko <i>P. aeruginosa</i> w ciągu 28 dni przed 1 wizytą w badaniu, inne niż podtrzymująca doustna azytromycyna, której przyjmowanie należy rozpocząć co najmniej 28 dni przed wizytą 1 • historia nadwrażliwości lub nietolerancji na fluorochinolony lub jakiegokolwiek substancje pomocnicze dla LIS (np.: chlorek magnezu) • historia nietolerancji leków rozszerzających oskrzela lub niechęć do stosowania takich leków podczas badania • przeszczep płuc • stosowanie doustnych kortykosteroidów w dawkach przekraczających równowartość 10mg prednizonu / dobę lub 20mg prednizonu co drugi dzień podczas badania przesiewowego lub pierwszej wizyty. <p><u>Liczebność populacji:</u> Grupa badana: 220 Grupa kontrolna: 110 <u>Wiek uczestników – mediana:</u> Grupa badana: 28,0 lat Grupa placebo: 27,0 lat <u>Wiek uczestników – średnia:</u> Grupa badana: 29,4 ± (10,3) Grupa placebo: 28,8 ± (10,9).</p> | <p>pierwszej sekundy natężonego wydechu</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana FVC - ilość powietrza, jaką można wydmuchać od najgłębszego wdechu do maksymalnego wydechu; - zmiana FEF₂₅₋₇₅ - umożliwia ocenę przepływu powietrza w drobnych oskrzelach <ul style="list-style-type: none"> • Stężenie <i>Pseudomonas aeruginosa</i> w plwocinie • Ocena wrażliwości <i>Pseudomonas aeruginosa</i> na leczenie • ocena jakości życia (QoL) mierzona za pomocą kwestionariusza CFQ-R^{^^} • ocena bezpieczeństwa |
| <p>MPEX-204 (Geller 2011) <u>Źródło finansowania:</u> Horizon Pharma, MpeX Pharmaceuticals Autorzy złożyli deklarację o konflikcie interesów</p> | <p>Badanie II fazy, randomizowane, podwójnie zaślepione, prospektywne, wieloośrodkowe i międzynarodowe (51 ośrodków w USA i Europie) Typ hipotezy: <i>superiority</i> <u>Interwencja:</u> <u>Grupa badana</u> – lewofloksacyna w postaci roztworu do nebulizacji w dawce 240 mg 2x dobę (2,4 ml roztworu o stężeniu 100 mg/ml), przez 28 dni, następnie brak terapii przez kolejne 28 dni (w badaniu uwzględniono również inne dawki lewofloksacyny, które nie stanowią przedmiotu oceny niniejszej AWA);</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku co najmniej 16 lat (co najmniej 18 w Niemczech i Holandii); • potwierdzona diagnoza na podstawie poniższych kryteriów: - stężenie chlorków w pocie ≥ 60 mEq/l oznaczone za pomocą ilościowego testu jontoforezy pilokarpinowej i/lub 2 zidentyfikowane mutacje związane z mukowiscydozą i 1 lub więcej objawów klinicznych; • uzyskanie FEV1% wynoszącej $\geq 25\%$, ale $\leq 85\%$ wartości należącej w czasie wizyt przesiewowych, w oparciu o kryteria Hankinsona/National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), | <p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stężenie <i>P. aeruginosa</i> w plwocinie <p><u>Wybrane drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Czas do konieczności stosowania / odsetek pacjentów, u których konieczne było stosowanie dodatkowych leków przeciwko <i>P. aeruginosa</i> • Ocena funkcji płuc (zmiana FEV1%, FVC, FEF₂₅₋₇₅) - zmiana FEV1% - zmiana objętości powietrza, którą badany jest w stanie |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---------|--|---|---|
| | <p><u>Grupa kontrolna</u> – placebo; wydzielono podgrupy pacjentów, otrzymujące placebo odpowiadające stosowanym w grupach badanych objętościom i częstościom podawania lewofloksacyny.</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> 56 dni (w tym: 1 cykl terapii (28 dni) + 28 dniowy okres bez leczenia).</p> | <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie co najmniej 3 cykli terapii antybiotykami w postaci wziewnej w ciągu 12 miesięcy poprzedzających badanie i co najmniej jeden 28-dniowy cykl leczenia wziewną tobramycyną /kolistyną w czasie 2 miesięcy przed pierwszą wizytą w badaniu, ale żadnego z powyższych w czasie 28 dni przed pierwszą wizytą w badaniu, • dodatni wynik posiewu na obecność <i>P. aeruginosa</i> na podstawie badania m krobiologicznego płwociny i co najmniej jeden pozytywny wynik badania płwociny na obecność <i>P. aeruginosa</i> w czasie 18 miesięcy poprzedzających badanie • stabilny klinicznie stan zdrowia, bez istotnych zmian w ciągu 30 dni poprzedzających badanie. <p><u>Niektóre kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie lewofloksacyny w ciągu 30 dni przez pierwszą wizytą w badaniu, • stosowanie jakichkolwiek nebulizowanych lub ogólnoustrojowych antybiotyków przeciwko <i>P. aeruginosa</i> w ciągu 28 dni przed pierwszą wizytą w badaniu, innych niż doustna azytromycyna, której przyjmowanie musiało być rozpoczęte w ciągu co najmniej 30 dni przed pierwszą wizytą w badaniu, • nadwrażliwość na fluorochinolony lub jakikolwiek składnik pomocniczy dla lewofloksacyny w roztworze do nebulizacji, • historia nietolerancji leków rozszerzających oskrzela lub niechęć do stosowania takich leków podczas badania • przeszczep płuc • stosowanie doustnych kortykosteroidów w dawkach przekraczających równowartość 10 mg prednizonu / dobę lub 20 mg prednizonu co drugi dzień podczas badania przesiewowego lub wizyty 1 <p><u>Liczebność populacji:</u> 151</p> <p>Grupa badana I: lewofloksacyna 120 mg/1x dobę, N= 38*.</p> <p>Grupa badana II: lewofloksacyna 240 mg/1x dobę, N=37*.</p> <p>Grupa badana III: lewofloksacyna 240 mg/2x dobę, N=39.</p> <p>Placebo: N=37</p> <p><u>Wiek uczestników –średnia:</u></p> <p>Grupa badana III: 29,2 ± (10,0)</p> <p>Grupa placebo: 30,1 ± (9,9)</p> <p>Ogólnie: 28,7 ± (9,0).</p> | <p>wydmuchać z płuc podczas pierwszej sekundy natężonego wydechu</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana FVC - ilość powietrza, jaką można wydmuchać od najgłębszego wdechu do maksymalnego wydechu; - zmiana FEF₂₅₋₇₅ - umożliwia ocenę przepływu powietrza w drobnych oskrzelach <ul style="list-style-type: none"> • Ocena wrażliwości bakterii na stosowane leczenie • Ocena jakości życia z zastosowaniem kwestionariusza CFQ-R (części dotyczącej objawów ze strony układu oddechowego) • Odsetek pacjentów z zaostrzeniem objawów płucnych • Ocena bezpieczeństwa** |

Skróty: b.d. – brak danych; FEF₂₅₋₇₅ – natężony przepływ wydechowy pomiędzy 25-75 FVC wskaźnik przepływowy (wynik jest podawany w litrach na sekundę); FEV₁% – Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa wyrażona jako % wartości należnej (zależy od pojemności życiowej oraz od drożności dróg oddechowych). Zwężenie oskrzeli u chorego z napadem astmy albo z astmą słabo kontrolowaną ogranicza przepływ powietrza w czasie wydechu i powoduje zmniejszenie FEV₁; FVC – natężona pojemność życiowa płuc (zależy od wielkości płuc i wysiłku podczas badania);

*Dawkowanie niestanowiące przedmiotu oceny w niniejszej analizie z uwagi na niezgodność z dawkowaniem zawartym w ChPL Quinsair programie lekowym.

** wyniki bezpieczeństwa, które nie były dostępne w publikacji pełnotekstowej uzupełniono na podstawie danych z rejestru badań klinicznych.

^ obecność co najmniej 4 z 12 objawów lub oznak zaostrzenia lub zgonu (tj.: zmiana w płwocinie; pojawienie się lub zwiększenie krwiopłucia; zwiększony kaszel; zwiększona duszność; złe samopoczucie, zmęczenie lub letarg; temperatura <38°C; anoreksja lub utrata masy ciała; ból lub tkliwość zatok; zmiana wydzieliny z zatok; zmiana w badaniu fizykalnym klatki piersiowej; spadek czynności płuc o 10% lub więcej w stosunku do poprzednio zarejestrowanej wartości; lub zmiany radiologiczne wskazujące na infekcję płuc.

^^ Kwestionariusz składa się z następujących domen dotyczących jakości życia: funkcjonowania fizycznego, pełnienia powierzonych ról społecznych, vitalności, funkcjonowania emocjonalnego, społecznego, oceny stanu własnego zdrowia, a dodatkowo również domen specyficznych dla mukowiscydozy, dotyczących: wizerunku własnego ciała, zaburzenia odżywiania, masy ciała, obciążenia spowodowanego leczeniem, objawów ze strony układu oddechowego i pokarmowego. Każda z domen jest punktowana w skali od 1 do 100 (im wyższa punktacja, tym mniejszy stopień oddziaływania choroby na jakość życia pacjenta).

W poniższej tabeli zestawiono skróconą charakterystykę badań uwzględnionych w metaanalizie sieciowej Elborn 2016b do porównania lewofloksacyny i aztreonamu w rozpatrywanych dawkach oraz placebo.

Tabela 10. Charakterystyka badań stanowiących źródła danych skuteczności dla poszczególnych interwencji w metaanalizie sieciowej Elborn 2016b

| Badanie | Interwencje | Wiek pacjentów [średnia] | Wcześniejsza antybiotykoterapia – liczba kursów | Leczenie towarzyszące |
|---|-----------------------------------|--------------------------|---|---|
| Źródła danych dla lewofloksacyny | | | | |
| MPEX-209 | lewofloksacyna 240 mg 2x dziennie | 28,1 ± 8,96 | 6,0 ± 2,83 | bd |
| | tobramycyna 300 mg 2x dziennie | 28,8 ± 10,94 | 6,0 ± 2,79 | bd |
| MPEX-207 | lewofloksacyna 240 mg 2x dziennie | 29,4 ± 10,33 | 5,9 ± 2,65 | bd |
| | placebo | 28,8 ± 10,94 | 6,0 ± 2,77 | bd |
| MPEX-204 | lewofloksacyna 240 mg 2x dziennie | 29,2 ± 10,00 | 4,8 ± 1,5 | <ul style="list-style-type: none"> •azytromycyna (82,1%), •dornaza alfa (74,4%), •hipertoniczny roztwór soli fizjologicznej (56,4%), •sa butamol (59%) |
| | placebo | 30,1 ± 9,90 | 5,4 ± 2,3 | <ul style="list-style-type: none"> •azytromycyna (67,6%), •dornaza alfa (83,8%), •hipertoniczny roztwór soli fizjologicznej (59,5%), sa butamol (67,6%) |
| Źródła danych dla aztreonamu | | | | |
| McCoy 2008 | aztreonam 75 mg 3x dziennie | 24,1 ± bd | 5,26 ± bd | <ul style="list-style-type: none"> •azytromycyna (74,2%) •dornaza alfa (84,8%) •hipertoniczny roztwór soli fizjologicznej (12,1%) |
| | placebo | 27,9 ± bd | 5,26 ± bd | <ul style="list-style-type: none"> •azytromycyna (65,8%) •dornaza alfa (89,5%) •hipertoniczny roztwór soli fizjologicznej (11,8%) |
| Assael 2013 | aztreonam 75 mg 3x dziennie | 25,8 ± 9,1 | bd** | bd |
| | tobramycyna 300 mg 2x dziennie | 25,1 ± 9,0 | bd** | bd |
| Źródła danych dla placebo | | | | |
| Ramsey 1999 | tobramycyna 300 mg 2x dziennie | 20,8 ± 9,50 | bd* | •dornaza alfa (77%) |
| | placebo | 20,6 ± 10,00 | bd* | •dornaza alfa (78%) |
| Chuchalin 2007 | tobramycyna 300 mg 2x dziennie | 14,8 ± 5,70 | bd Żaden z pacjentów nie był leczony wcześniej z zastosowaniem wziewnej tobramycyny, >5% chorych stosowało wziewną kolistynę w ostatnich latach poprzedzających badanie. | •dornaza alfa (88%) |
| | placebo | 14,7 ± 6,60 | | •dornaza alfa (88%) |

*badanie Ramsey 1999 zostało przeprowadzone w latach 1995-1996 w Stanach Zjednoczonych, w których tobramycyna w postaci roztworu do nebulizacji została dopuszczona do obrotu w 1997 r. (badanie to stanowiło prawdopodobnie jedno z badań rejestracyjnych – brak szczegółowych referencji). Z tego względu należy spodziewać się, że nie było to postępowanie rutynowo stosowane u chorych przed włączeniem do badania Ramsey 1999. Źródło: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/97/050753_tob_toc.cfm; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/201688Orig1s000MicroR.pdf [dostęp: 13.08.2020 r.]

** 100% pacjentów w obu ramionach stosowało tobramycynę, a 36,8% w grupie aztreonamu i 40,2% w grupie tobramycyny przyjmowało kolistynę w roku poprzedzającym włączenie do badania.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration. Wyniki przeprowadzonej oceny znajdują się w rozdz. 14.9 AKL wnioskodawcy.

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny jakości badań dokonanej przez wnioskodawcę. Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do wykonanej przez wnioskodawcę oceny jakości badań. Zweryfikowane wyniki oceny jakości badań za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration

| Oceniany element | MPEX-207 | MPEX-204 |
|---------------------------------|----------|----------|
| Metoda randomizacji | niskie | niskie |
| Ukrycie kodu randomizacji | niskie | niejasne |
| Zaślepienie badaczy i pacjentów | niskie | niskie |
| Zaślepienie oceny efektów | niskie | niskie |
| Niekompletne dane | niejasne | niskie |
| Selektywne raportowanie | niejasne | niskie |
| Inne czynniki | niskie | niejasne |

Analitycy Agencji dokonali weryfikacji oceny jakości badań jednoramiennych Elborn 2016a i Schwarz 2017 oceniających skuteczność praktyczną lewofloksacyny. Zastosowano skalę NICE dla badań jednoramiennych, ocena analityków Agencji była zgodna z oceną wnioskodawcy. Wynik przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Ocena jakości badań jednoramiennych w skali NICE – Elborn 2016a, Schwarz 2017

| Oceniany element | Punktacja („TAK” – 1 pkt., „NIE” – 0 pkt.) | |
|--|--|--------------|
| | Elborn 2016a | Schwarz 2017 |
| Badanie wielośrodkowe | 1 | 0 |
| Jasno określony cel badania | 1 | 1 |
| Jasno sformułowane kryteria włączenia i wyłączenia | 1 | 0 |
| Jasna definicja punktów końcowych | 1 | 0 |
| Badanie prospektywne | 1 | 1 |
| Rekrutacja odbyła się w sposób konsekwentny | 0 | 0 |
| Jasno przedstawione najważniejsze wyniki badania | 1 | 1 |
| Przedstawiona analiza wyników w podgrupach | 1 | 0 |
| Łączna ocena | 7 | 3 |

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdz. 10 AKL wnioskodawcy):

Podstawowe ograniczenia, które mogą wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków są następujące:

- nie sprecyzowano jednoznacznie, czy u pacjentów włączonych do badań randomizowanych MPEX-207 oraz MPEX-204 występowała nietolerancja/brak skuteczności/brak stabilizacji klinicznej po stosowanych wcześniej antypseudomonalnych antybiotykach wziewnych (tobramycynie/kolistynie),

- brak badań bezpośrednio porównujących stosowanie lewofloksacyny względem aztreonamu w analizowanej populacji pacjentów,
- brak długofalowych (>12 miesięcy) danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Quinsair w analizowanej populacji pacjentów.

Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej

Ograniczenia badań RCT dotyczących porównania lewofloksacyny względem placebo:

- stosunkowo krótki okres leczenia/obserwacji (28 dni/56 dni) w badaniach MPEX-207 oraz MPEX-204,
- w grupie leczonej lewofloksacyną w badaniu MPEX-207 istotnie statystycznie większy [$p=0,011$] odsetek pacjentów doświadczył ≥ 3 zaostrzeń objawów płucnych w ciągu poprzedzającego roku niż w grupie kontrolnej, a więc chorzy z grupy badanej byli wyjściowo bardziej obciążeni/wykazywali cięższy przebieg choroby, co mogło wpłynąć na wyniki z zakresu skuteczności klinicznej,
- do badania MPEX-207 włączano pacjentów w wieku ≥ 12 roku życia, odsetek chorych do 18 roku życia stanowił finalnie około 16%,
- główny punkt końcowy w badaniu MPEX-204 stanowił surogat, czyli zmiana stężenia *Pseudomonas aeruginosa* w płwocinie, niemniej jednak ten punkt końcowy jest uznanym wskaźnikiem skuteczności terapii antypseudomonalnych, stosowanych w praktyce klinicznej,
- finalnie z uwagi na sposób raportowania danych (np. brak danych dotyczących wartości średnich i/lub miar rozrzutu i/lub miary rozrzutu przedstawione jedynie na wykresach bez podania konkretnych wartości) możliwe było przeprowadzenia meta-analizy danych z badań dla zaledwie jednego punktu końcowego z zakresu skuteczności; w przypadku względnej zmiany FEV1% względem wartości wyjściowej, przeprowadzenie metaanalizy danych z obu badań uznano za niemożliwe, ze względu na wysoką heterogenność efektów uzyskanych w obu badaniach, mogących wynikać z różnic pomiędzy badaniami w wyjściowej wartości FEV1% i liczby stosowanych wcześniej kursów tobramycyny w grupach badanych lub z zastosowanych metod statystycznych (w badaniu MPEX-207 w zastosowanym modelu [mixed models for repeated measurements] uwzględniono więcej czynników),
- stosunkowo niewielka liczebność pacjentów zrandomizowanych do grupy badanej i kontrolnej (<40) w badaniu MPEX-204,
- w badaniu MPEX-204 nie przedstawiono odrębnych danych z zakresu przestrzegania zaleceń terapii (compliance) dla grupy leczonej lewofloksacyną w dawce 240 mg/2x dobę; podobnie wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa dla grup kontrolnych wydzielonych ze względu na objętość stosowanego roztworu do nebulizacji, stanowiącego objętościowy ekwiwalent interwencji wnioskowanej, przedstawiono łącznie (ze względu na niewielkie liczebności podgrup kontrolnych i podobne wyniki terapii);

Ograniczenia meta-analizy sieciowej Elborn i wsp. 2016:

- do większości badań rekrutowano pacjentów ≥ 6 roku życia, niemniej jednak w 9/11 badań średni wiek włączonych chorych przekraczał 18 lat, co wskazuje na to, że uczestniczyli w nich w większości dorośli pacjenci,
- uwzględniając, że wiek, BMI, wartość FEV1%, stosowane jednocześnie terapie czy wcześniejsze terapie antypseudomonalne są uważane za czynniki prognostyczne w przypadku mukowiscydozy, ciężko jest jednoznacznie stwierdzić, czy populacja pacjentów uwzględniona we włączonych badaniach jest jednorodna pod względem ogólnego stanu zdrowia i korzyści wynikających ze stosowania środków antypseudomonalnych,
- o ile w opracowaniu przeanalizowano wcześniej stosowane antybiotykoterapie, to nie rozpatrywano, czy u pacjentów we włączonych badaniach wystąpiła nietolerancja/brak skuteczności terapii antypseudomonalnymi antybiotykami wziewnymi (tobramycyną, kolistyną),
- brak możliwości przeprowadzenia meta-analizy sieciowej w przypadku niektórych punktów końcowych takich jak: utrata z badania z powodu braku skuteczności terapii, utrata z badania z jakichkolwiek przyczyn po 4 tygodniach, utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych po 4 tygodniach terapii;
- występowały pewne różnice w definicji hospitalizacji jak również konieczności stosowania dodatkowych środków antypseudomonalnych pomiędzy włączonymi badaniami,
- brak możliwości przeprowadzenia porównania ryzyka wystąpienia zaostrzeń objawów płucnych, ze względu na znaczne różnice w definicji tego punktu końcowego pomiędzy badaniami; ponadto nie istnieje jedna uniwersalna definicja tego typu zdarzeń.

Komentarz Agencji:

- Zgodnie z tabelą przedstawioną w rozdziale 4.1.3.1 różnice między populacjami badań włączonych do metaanalizy Elborn 2016b mogą być znaczne, a wiarygodność jej wyników w kontekście rozpatrywanego problemu decyzyjnego niska.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Wykaz wcześniej stosowanych wziewnych leków przeciwbakteryjnych u pacjentów w badaniu MPEX-207 wskazuje, że u uczestników badania nie stosowano wcześniej wziewnych fluorochinolonów, chociaż wartości MIC obserwowane dla *P. aeruginosa* na początku badania sugerują, że niektórzy pacjenci mieli wcześniej ogólnoustrojową ekspozycję na tę grupę leków. Opierając się na obserwacjach dotyczących tobramycyny, nie można zaprzeczyć, że pierwsza ekspozycja na wziewną lewofloksacynę w badaniu MPEX-207 może spowodować początkowy zwiększony wpływ na wartość FEV1 (tj. w dniu 28), która słabnie przy dłuższym stosowaniu.
- Zgodnie z zaleceniami FDA dot. zaostrzeń w badaniu MPEX-207 wymagano, aby pacjenci spełnili 4 z 12 kryteriów zaostrzenia Fuchsa, zmarli lub otrzymali lek przeciw *Pseudomonas aeruginosa* w przypadku zdarzenia określonego przez BEAC jako zaostrzenie. Do zebrania danych dotyczących oznak i objawów zaostrzenia wykorzystano kwestionariusz RSSQ. W badaniu MPEX-207 jako zaostrzenie liczone również przerwanie uczestnictwa w badaniu. Dlatego decyzja o leczeniu lekiem przeciw *Pseudomonas aeruginosa* nie była liczona jako zaostrzenie, chyba że zostały spełnione inne kryteria i nie wszystkim zdarzeniom liczonym jako zaostrzenia towarzyszyło rozpoczęcie leczenia przeciw *Pseudomonas aeruginosa*. Tłumaczy to, dlaczego wskaźniki zażywania leków przeciw *Pseudomonas aeruginosa* odpowiadają częstości zaostrzeń. Dodatkowo, ze względu na opisane powyżej zasady, rozpoczęcie leczenia dodatkowym lekiem przeciw *Pseudomonas aeruginosa* nie zawsze skutkowało trwałym odstawieniem badanego leku i nie było powodem do przerwania udziału w badaniu.
- Zidentyfikowano różnice w definicjach punktów końcowych między badaniami włączonymi do AKL wnioskodawcy: w przypadku badania MPEX-207 za zaostrzenie objawów płucnych przyjmowano również zdarzenie prowadzące do przerwania uczestnictwa w badaniu, co nie miało miejsca w badaniu Elborn 2016a.

Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/quinsair-h-31-1452-epar-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 10.08.2020 r.];

- W badaniu MPEX-207 nie wykazano wyższości lewofloksacyny nad placebo w pierwszorzędownym punkcie końcowym. Zgodnie z informacją podaną w publikacji Flume 2016, w związku z hierarchicznym podejściem do testowanych hipotez, niewykazanie istotnej statystycznie różnicy w zakresie pierwszorzędownego punktu końcowego (czas do zaostrzenia objawów płucnych) pozostałe punkty końcowe będą traktowane jako eksploracyjne, a termin „istotna statystycznie różnica” będzie oznaczał jedynie numeryczną różnicę.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Badania eksperymentalne lewofloksacyna vs placebo:

Poniżej przedstawiono wyniki badania MPEX-207 oraz MPEX-204, badającego skuteczność produktu leczniczego Quinsair w populacji pacjentów z mukowiscydozą i przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa*. Wyniki istotne statystycznie zostały wyróżnione pogrubioną czcionką.

Jakość życia (QoL)

Ocenę jakości życia (QoL) w badaniach MPEX-207 oraz MPEX-204 przeprowadzono za pomocą kwestionariusza CFQ-R (części dotyczącej objawów ze strony układu oddechowego). W badaniu MPEX-207 wykorzystano trzy wersje kwestionariusza CFQ-R w zależności od wieku pacjentów: dla pacjentów w wieku 14 lat i starszych, dla pacjentów w wieku od 12 do 13 lat oraz kwestionariusz dla rodziców lub opiekunów dzieci w wieku od 6 do 13 lat. W przypadku pacjentów w wieku <13 lat wypełniano zarówno wersję dla dziecka, jak i dla rodziców. W analizie wykorzystano ocenę przeprowadzoną przez rodziców.

W publikacji do badania MPEX-207 nie podano szczegółowych wyników oceny jakości życia. Wyniki z badania MPEX-204 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Ocena jakości życia w zakresie nasilenia objawów płucnych kwestionariusza CFQ-R, po 28 dniach terapii MPEX-204

| Punkt końcowy | Badanie | Okres obs. | Lewofloksacyna (N = 39) | Placebo (N = 37) | WMD/MD [95% CI] | Wartość p |
|---|----------|------------|-------------------------|----------------------------|--|-----------------|
| Jakość życia związana z objawami ze strony układu oddechowego (CFQ-R) | MPEX-204 | 28 dni | 4,06 (2,690; SD=16,80) | -0,44 (SE=2,715; SD=16,51) | 4,50 [-2,99; 11,99] 4,50 [-2,68; 11,67] | >0,05 0,2174 |

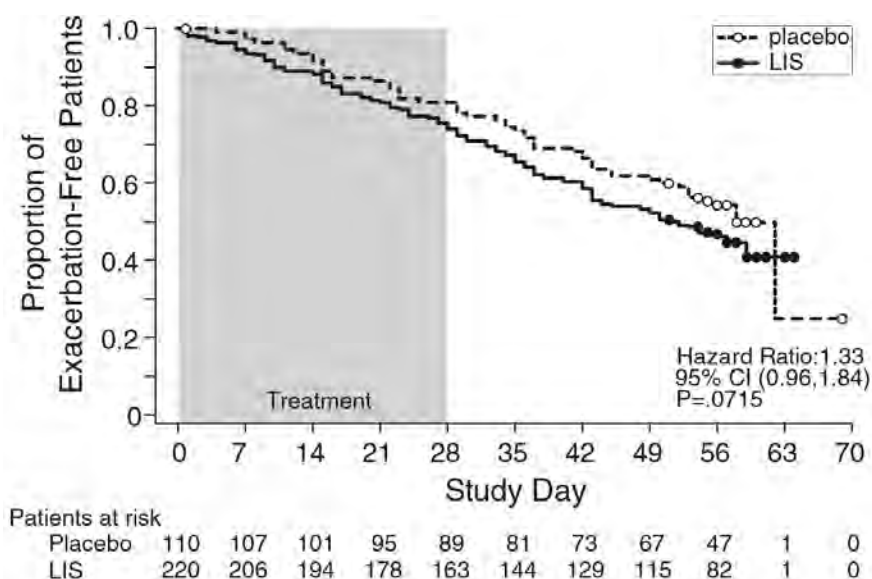
Skróty: CFQ-R - (ang. – Cystic Fibrosis Quality of Life Questionnaire–revised) kwestionariusz oceny jakości życia chorych na mukowiscydozę; SE – błąd standardowy (ang. standard error)

W badaniu MPEX-204 po 28 dniach terapii u chorych otrzymujących placebo odnotowano pogorszenie o 0,44 punktów w zakresie oceny objawów ze strony układu oddechowego na podstawie wyników kwestionariusza CFQ-R, w grupie leczonej lewofloksacyną zaobserwowano poprawę o 4,06 punktu względem wartości wyjściowych. Analiza wykazała, że stosowanie lewofloksacyny w dawce 240 mg/2x dobę w porównaniu z placebo wiąże się **z brakiem istotnej statystycznie różnicy (p>0,05) w zakresie objawów** ze strony układu oddechowego na podstawie wyników kwestionariusza CFQ-R, w okresie leczenia wynoszącym 28 dni. W ocenie po 56 dniach obserwacji zauważono, że wyniki powróciły do wartości zbliżonych do wyjściowych. W analizie przeprowadzonej przez autorów badania MPEX-207 również **nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy (p>0,05)** w zakresie średniej poprawy jakości życia (poprawy objawów ze strony układu oddechowego) między 28. dniem terapii a początkiem badania pomiędzy grupą pacjentów leczonych lewofloksacyną w dawce 240 mg/2x dobę, a grupą stosującą placebo. Wg wykresu zamieszczonego w suplemencie do publikacji Flume 2016, zmiana wyniku oceny jakości życia względem początku badania po 28 dniach terapii zaczęła maleć w obu ramionach. W 56. dniu obserwacji wyniki oceny jakości życia były wciąż wyższe niż wartości wyjściowe – w grupie stosującej placebo spadek ww. wartości między 28. a 56. dniem obserwacji był wolniejszy i ostatecznie w grupie tej zaobserwowano większy wzrost w ocenie jakości życia niż w przypadku chorych przyjmujących lewofloksacynę na koniec okresu obserwacji. Należy mieć na uwadze, że w drugiej połowie okresu obserwacji chorzy nie otrzymywali terapii wziewnej.

Czas do zaostrzenia objawów płucnych:

Czas do wystąpienia zaostrzenia objawów płucnych był głównym punktem końcowym ocenianym tylko w badaniu MPEX-207. Zaostrzenie objawów płucnych definiowane zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami Fuchsa, tj. jako wystąpienie więcej niż 4 z 12 objawów lub oznak ze strony układu oddechowego, bez względu, czy lekarz zalecił dodatkową antybiotykoterapię. Za zaostrzenie uznawano również zdarzenie prowadzące do przerwania uczestnictwa w badaniu, gdy chorzy zmarli lub otrzymali antybiotyk antypseudomonalny. Objawy ze strony układu oddechowego były badane za pomocą kwestionariusza *Respiratory Signs and Symptoms Questionnaire* (RSSQ).

Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki badania MPEX-207 w zakresie oceny czasu do zaostrzenia objawów płucnych w postaci krzywych Kaplana-Meiera. W publikacji Flume 2016 nie zamieszczono informacji odnośnie mediany czasu do zaostrzenia objawów płucnych. Wg dokumentu EPAR Quinsair 2015 mediana ta wyniosła 58 dni w grupie placebo i 51,5 dnia w grupie lewofloksacyny. **Nie osiągnięto istotnej statystycznie różnicy** w zakresie ww. punktu końcowego między grupą badaną a kontrolną.



Rysunek 1. Wyniki badania MPEX-207 w zakresie czasu do zaostżenia objawów płucnych

W ramach publikacji Flume 2016 przedstawiono również wyniki analizy post hoc przeprowadzonej w podgrupach zdefiniowanych na podstawie liczby zaostżeń objawów płucnych wymagających podania dożylnych antybiotyków, które wystąpiły w roku poprzedzającym udział w badaniu. W żadnej z podgrup nie uzyskano również istotnych statystycznie różnic między pacjentami stosującymi lewofloksacynę a chorymi otrzymującymi placebo.

W tabeli poniżej zestawiono również powyższe wyniki w postaci liczby zdarzeń oraz inne parametry raportowane w badaniu MPEX-207 związane z wystąpieniem zaostżenia objawów płucnych wraz z oszacowaniem parametrów EBM.

Tabela 14. Odsetek pacjentów z zaostżeniami objawów płucnych, MPEX-207

| Punkt końcowy | Okres obs. | Lewofloksacyna N=220 | Placebo N=110 | RR [95% CI] | Wartość p | NNT* [95% CI] |
|---|------------|-------------------------|------------------|--------------------|-----------|------------------|
| Pacjenci z zaostżeniem objawów płucnych, zdefiniowanych zgodnie z protokołem badania, n (%) | 56 dni | 122 (55,5%) | 52 (47,3%) | 1,17 [0,93; 1,48]* | >0,05 | - |
| Pacjenci z zaostżeniem objawów płucnych, zdefiniowanych zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami Fuchsa, którzy nie otrzymali dodatkowej terapii antypseudomonalnej 14 dni przed lub po stwierdzeniu zaostżenia, n (%) | | 35 (15,9%) | 14 (12,7%) | 1,25 [0,7; 2,22]* | >0,05 | - |
| Pacjenci z zaostżeniem objawów płucnych, niespełniającym zmodyfikowanych kryteriów Fuchsa, którzy otrzymali dodatkową terapię antypseudomonalną 14 dni przed lub po stwierdzeniu zaostżenia n (%) | | 33 (15,0%) | 28 (25,5%) | 0,59 [0,38; 0,92] | <0,05 | 1 [9; 96] |

Skróty: RR – (ang. relative risk) ryzyko względne

* obliczenia własne Agencji, wynik zaprezentowany w AKL wnioskodawcy różni się nieznacznie od obliczeń Agencji, bez wpływu na wnioskowanie

Zaobserwowano **istotną statystycznie różnicę** w zakresie ryzyka wystąpienia zaostżenia objawów płucnych niespełniających zmodyfikowanych kryteriów Fuchsa, ale dotyczących chorych, którzy otrzymali dodatkową terapię antypseudomonalną 14 dni przed lub po stwierdzeniu zaostżenia pomiędzy grupą badaną, a grupą kontrolną stosującą placebo (**RR: 0,59 [95% CI 0,38; 0,92], p=0,021**).

Nie zaobserwowano istotnie statystycznych różnic w zakresie ryzyka wystąpienia zaostrzenia objawów płucnych zgodnie z kryteriami przyjętymi w protokole badania, dotyczących chorych, którzy nie otrzymali dodatkowej terapii antypseudomonalnej 14 dni przed lub po stwierdzeniu zaostrzenia (RR: 1,25 [95% CI 0,72; 2,23], $p>0,05$).

Ocena funkcji płuc:

Do oceny funkcji płuc w badaniach MPEX-207 i MPEX-204 zastosowano standardowe badanie spirometryczne, podczas którego u pacjentów uczestniczących w badaniu oznaczono wartości FEV1%, FVC oraz FEF25-75. Spirometrię przeprowadzono zgodnie ze standardami ATS (ang. American Thoracic Society) i ERS (ang. European Respiratory Society) Spirometry Standards.

Tabela 15. Ocena funkcji płuc – FEV1, w okresie obserwacji wynoszącym 28 dni

| Punkt końcowy | Badanie | Czas obs. | Lewofloksacyna | Placebo | MD/WMD [95% CI] | Wartość p |
|--|----------|-----------|------------------------------|-------------------------------|--|-----------|
| Bezwzględna zmiana FEV1% względem wartości wyjściowej; średnia [%] | MPEX-207 | 28 dni | bd; N=220 | bd; N=110 | 1,31 [0,27; 2,34] | 0,01 |
| Względna zmiana FEV1% względem wartości wyjściowej; średnia (SE; SD) | MPEX-207 | | bd; N=220 | bd; N=110 | 2,42 [0,53; 4,30] | <0,05 |
| | MPEX-204 | | 8,6 (2,358; SD=14,73); N=39 | -2,4 (2,370; SD=14,42); N=37 | 11 [4,44; 17,56] 10,9 [4,63; 17,25] | <0,05 |
| Zmiana FEV1 względem wartości wyjściowej; średnia [%] (SE; SD) | MPEX-204 | | 6,25 (2,081; SD=13,00), N=39 | -2,36 (2,085; SD=12,68), N=37 | 8,61 [2,83; 14,39] 8,61 [3,05; 14,17] | <0,05 |
| Bezwzględna zmiana FEV1 względem wartości wyjściowej; średnia [ml] | | | 90, N=39 | -50, N=37 | 140 | bd |

Skróty: bd – brak danych, MD – różnice średnich (ang. mean difference), WMD - średnia ważona różnic (ang. weighted mean difference)

W badaniu MPEX-207 istotna różnica pomiędzy grupami utrzymywała się do 28 dnia leczenia. Wartości FEV1% 42 dnia obserwacji powróciły do wartości wyjściowej w obu grupach.

Przeprowadzona analiza w badaniu MPEX-204 wykazała, że stosowanie lewofloksacyny w dawce 240 mg/2x dobę w porównaniu z placebo, wiąże się z **istotną statystycznie ($p<0,05$) poprawą względnej wartości FEV1%**, w okresie leczenia wynoszącym 28 dni.

W badaniu MPEX-204 istotna różnica pomiędzy grupami utrzymywała się do 42 dnia obserwacji, po 56 dniach wartości FEV1% powróciły do stanu wyjściowego.

Tabela 16. Ocena funkcji płuc – FEV1, w okresie obserwacji wynoszącym 28 dni, MPEX-204

| Punkt końcowy | Czas obserwacji | Lewofloksacyna N=39 | Placebo N=37 | RR [95% CI] | Wartość p |
|---------------------------------------|-----------------|---------------------|--------------|----------------------------|-----------|
| Pacjenci z poprawą FEV1 o >10%, n (%) | 28 dni | 28 (72%) | 10 (27%) | 2,66 (95% CI: 1,51; 4,67)* | <0,001 |

*obliczenia własne Agencji, wynik zaprezentowany w AKL wnioskodawcy różni się nieznacznie od obliczeń Agencji, bez wpływu na wnioskowanie

W badaniu MPEX-204 wykazano, że stosowanie lewofloksacyny w dawce 240 mg/2x dobę w porównaniu z placebo, wiąże się z **istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym o 266% prawdopodobieństwem uzyskania poprawy wartości FEV1 o co najmniej 10%**, w okresie leczenia wynoszącym 28 dni.

Stężenie Pseudomonas aeruginosa w plwocinie

W badaniu MPEX-204 głównym punktem końcowym był pomiar stężenia Pseudomonas aeruginosa w plwocinie, które określano z zastosowaniem posiewu P. aeruginosa tworzących kolonię wyrażone w jednostkach \log_{10} (jednostki tworzące kolonie [cfu] / g plwociny).

Tabela 17. Stężenie *Pseudomonas aeruginosa* w płwocinie, po 28 dniach terapii

| Punkt końcowy | Badanie | Czas obs. | Lewofloksacyna | Placebo | WMD/MD[95% CI] | Wartość p |
|--|----------|-----------|------------------------------|-----------------------------|---|-----------|
| Zmiana stężenia <i>Pseudomonas aeruginosa</i> w płwocinie po 28 dniach, względem wartości wyjściowych, [log ₁₀ CFU/g płwociny] (SE; SD) | MPEX-204 | 28 dni | -0,73 (0,222; SD=1,39), N=39 | 0,23 (0,220; SD=1,34), N=37 | -0,96 [-1,57; -0,35] -0,96 [-1,54; -0,38] (SE: 0,30) | 0,001 |
| Zmiana stężenia <i>Pseudomonas aeruginosa</i> w płwocinie po 28 dniach, względem wartości wyjściowych, [log ₁₀ CFU/g płwociny] | MPEX-207 | 28 dni | bd, N = 220 | bd, N=110 | -0,63 [-0,95; -0,30] (SE: 0,17) | <0,05 |

Skróty: bd – brak danych

* obliczenia własne Agencji

Zarówno analiza przeprowadzona w badaniu MPEX-207, jak i w badaniu MPEX-204 wykazała, że stosowanie lewofloksacyny w dawce 240 mg/2x dobę w populacji pacjentów z przewlekłym zakażeniem *Pseudomonas aeruginosa*, **wiąże się z istotną statystycznie** ($p < 0,05$) niższą zmianą stężenia *Pseudomonas aeruginosa* w płwocinie po 28 dniach terapii w porównaniu z placebo. Wynik wskazuje na korzyść ze stosowania lewofloksacyny w tym zakresie.

Wnioskodawca przeprowadził metaanalizę wyników przedstawionych w powyższej tabeli, uzyskując istotny statystycznie wynik wskazujący na niższą o 0,71 (95% CI: -0,99; -0,43) zmianę stężenia *P. aeruginosa* w przypadku chorych stosujących lewofloksacynę.

Tabela 18. Odsetek pacjentów z obniżeniem stężenia *Pseudomonas aeruginosa* w płwocinie o ≥ 1 log₁₀ CFU/g, po 28 dniach terapii - MPEX-204

| Punkt końcowy | Czas obserwacji | Lewofloksacyna N=39 | Placebo N=37 | RR [95% CI] | Wartość p | NNT [95% CI]* |
|---|-----------------|------------------------|-----------------|----------------------------|-----------|---------------|
| Odsetek pacjentów z obniżeniem stężenia <i>Pseudomonas aeruginosa</i> w płwocinie o ≥ 1 log ₁₀ CFU/g, po 28 dniach terapii, n/N (%) | 28 dni | 14 (36%) | 3 (8%) | 4,43 (95% CI: 1,38; 14,17) | 0,012 | 4 [3; 11] |

*obliczenia własne Agencji, wynik zaprezentowany w AKL wnioskodawcy różni się nieznacznie od obliczeń Agencji, bez wpływu na wnioskowanie

Stosowanie lewofloksacyny w dawce 240 mg/2x dobę w porównaniu z placebo, **wiąże się z istotnie statystycznie większym o 443% prawdopodobieństwem** ($p < 0,05$) obniżenia stężenia *Pseudomonas aeruginosa* w płwocinie o ≥ 1 log₁₀ CFU/g, w okresie leczenia wynoszącym 28 dni.

Czas do konieczności zastosowania innych leków przeciwbakteryjnych przeciwko *Pseudomonas aeruginosa* i hospitalizacji

Tabela 19. Czas do konieczności zastosowania innych leków przeciwbakteryjnych przeciwko *Pseudomonas aeruginosa* i hospitalizacji

| Punkt końcowy | Badanie | Czas obserwacji | Lewofloksacyna, N = 220 | Placebo N = 110 | HR [95% CI] | Wartość p |
|--|----------|-----------------|----------------------------|--------------------|-------------------|-----------|
| Czas do zastosowania systemowych lub wziewnych antybiotyków antypseudomonalnych, mediana [dni] | MPEX-207 | 56 dni | 59, N=220 | 58, N=110 | 0,85 [0,61; 1,18] | >0,05 |
| Czas do zastosowania dożylnych antybiotyków antypseudomonalnych, mediana [dni] | | | bd | bd | 0,90 [0,46; 1,78] | >0,05 |
| Czas do zastosowania dodatkowych środków antypseudomonalnych, mediana [dni] (95% CI) | MPEX-204 | 56 dni | NA (57; NA), N=39 | NA (29; 43), N=37 | 0,21 [0,09; 0,25] | <0,05 |

Skróty: bd – brak danych; NA - mediana nieosiągnięta w żadnej z grup

W analizie badania MPEX-2017 zaobserwowano **brak istotnej statystycznie różnicy ($p > 0,05$)** w zakresie czasu do zastosowania systemowych lub wziewnych antybiotyków antypseudomonalnych pomiędzy grupą leczoną lewofloksacyną a grupą kontrolną stosującą placebo.

Zaobserwowano również **brak istotnej statystycznie różnicy ($p > 0,05$)** w zakresie czasu do zastosowania dożylnych antybiotyków antypseudomonalnych, pomiędzy grupą leczoną lewofloksacyną a grupą kontrolną stosującą placebo.

Analiza w badaniu MPEX-204 wykazała **istotne statystycznie ($p < 0,05$)** wydłużenie czasu do konieczności zastosowania dodatkowych środków antypseudomonalnych w grupie leczonej lewofloksacyną w porównaniu do placebo.

Analiza skuteczności na podstawie wyników metaanalizy sieciowej

Ocena jakości życia (QoL)

Jakość życia po 4 tygodniach badania oceniano w poniższych badaniach: MPEX-204, MPEX-207, MPEX-209, McCoy 2008 i Assael 2013. Zmianę jakości życia oceniono na podstawie kwestionariusza CFQ-R w zakresie objawów ze strony układu oddechowego. Porównanie przeprowadzono względem placebo.

Tabela 20. Ocena zmiany jakości życia na podstawie metaanalizy sieciowej

| Komparator | Porównanie względem placebo | Istotność statystyczna |
|--|-----------------------------|------------------------|
| Redukcja objawów ze strony układu oddechowego średnia różnica zmian po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia [95% CrI] | | |
| Lewofloksacyna 240 mg 2x/dobę | -1,07 [-4,00; 1,87] | NIE* |

* średnią różnicę zmian uznawano za statystycznie istotną, gdy przedział ufności nie obejmował zera.

Nie zaobserwowano **istotnie statystycznych różnic** między stosowaniem lewofloksacyny w dawce 240 mg/2x dobę w zakresie redukcji nasilenia objawów ze strony układu oddechowego po 4 tygodniach w porównaniu do placebo.

Z powodu braku odpowiednich danych nie było możliwe przeprowadzenie porównania zmiany oceny jakości życia między lewofloksacyną a aztreonamem i placebo w 24-tygodniowym okresie obserwacji.

Ryzyko hospitalizacji

Ryzyko hospitalizacji po 24 tygodniach oceniano w 4 badaniach: MPEX-209, Konstan 2011, Ramsey 1999 i Chuchalin 2007, natomiast ryzyko hospitalizacji po 4 tygodniach raportowano w dwóch badaniach (MPEX-207 i McCoy 2008).

Tabela 21. Konieczność hospitalizacji terapii na podstawie metaanalizy sieciowej

| Komparator | Porównanie względem lewofloksacyny | Istotność statystyczna |
|---|------------------------------------|------------------------|
| Konieczność hospitalizacji w okresie 4 tygodni obserwacji | | |
| Aztreonam | RR=0,96 [95% CrI:0,05-18,06] | NIE |
| Konieczność hospitalizacji w okresie 24 tygodni obserwacji | | |
| Placebo | OR=3,16 [95% CrI:1,53; 5,78] | TAK |

Analiza wykazała, że stosowanie lewofloksacyny w dawce 240 mg/2x dobę, wiąże się z **istotnie statystycznie mniejszą** szansą hospitalizacji po 24 tygodniach w porównaniu do placebo. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między aztreonamem i lewofloksacyną w zakresie ryzyka hospitalizacji w okresie 4 tygodni obserwacji.

Względna zmiana FEV1%

Względną zmianę FEV1% po 4 tygodniach oceniano w 6 badaniach (MPEX-204, MPEX-207, Elborn 2015, Assael 2013, Konstan 2011 i Hodson 2002). Względną zmianę FEV1% po 24 tygodniach raportowano w 4 badaniach (Elborn 2015, Assael 2013, Konstan 2011 i Ramsey 1999).

Tabela 22. Względna zmiana FEV₁% na podstawie metaanalizy sieciowej

| Komparator | Porównanie względem lewofloksacyny | Istotność statystyczna |
|---|------------------------------------|------------------------|
| Względna zmiana FEV₁% po 4 tygodniach względem wartości wyjściowej – średnia różnica zmian [95% CrI] | | |
| Aztreonam | 5,92 [bd] | NIE |
| Placebo | -5,28 [-11,55; 0,13] | NIE |
| Względna zmiana FEV₁% po 24 tygodniach względem wartości wyjściowej – średnia różnica zmian [95% CrI] | | |
| Aztreonam | -2,36 [-7,32; 2,63] | NIE |
| Placebo | -9,66 [-15,01; -4,33] | TAK |

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic między stosowaniem lewofloksacyny a komparatorami (aztreonamem i placebo) we względnej zmianie FEV₁% po 4 tygodniach terapii.

Wykazano **istotną statystycznie różnicę w zmianie** względnej wartości FEV₁% po 24 tygodniach względem placebo na korzyść lewofloksacyny. Nie zaobserwowano natomiast istotnie statystycznych różnic w tym zakresie w porównaniu do aztreonamu.

Bezwzględna zmiana FEV₁%

Bezwzględną zmianę FEV₁% po 4 tygodniach oceniano w 5 badaniach (MPEX-204, MPEX-207, Elborn 2015, Assael 2013 i Schuster 2013). Bezwzględną zmianę FEV₁% po 24 tygodniach raportowano w 4 badaniach (Elborn 2015, Assael 2013, Schuster 2013 i Chuchalin 2007).

Tabela 23. Bezwzględna zmiana FEV₁% na podstawie metaanalizy sieciowej

| Komparator | Porównanie względem lewofloksacyny | Istotność statystyczna |
|---|------------------------------------|------------------------|
| Bezwzględna zmiana FEV₁% po 4 tygodniach, względem wartości wyjściowej – średnia różnica zmian [95% CrI] | | |
| Aztreonam 75 mg 3x na dobę | 2,24 [-6,94; 11,44] | NIE |
| Placebo | -2,68 [-7,49; 1,76] | NIE |
| Bezwzględna zmiana FEV₁% po 24 tygodniach, względem wartości wyjściowej – średnia różnica zmian [95% CrI] | | |
| Aztreonam 75 mg 3x na dobę | -0,65 [-3,12; 1,82] | NIE |
| Placebo | -6,43 [-8,84; -4,02] | TAK |

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między stosowaniem lewofloksacyny w dawce 240 mg/2x dobę a komparatorami (aztreonamem i placebo) w zakresie poprawy bezwzględnej wartości FEV₁% po 4 tygodniach.

Wykazano **istotnie statystyczną niższą różnicę** w zakresie zmiany bezwzględnej wartości FEV₁% po 24 tygodniach na korzyść lewofloksacyny względem placebo. Wynik świadczy o wyższej korzyści stosowania lewofloksacyny względem placebo w zakresie bezwzględna zmiana FEV₁% po 24 tygodniach. W porównaniu do aztreonamu nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy w tym zakresie.

Stężenie *Pseudomonas aeruginosa* w płwocinie

Brak informacji dotyczącej badań na podstawie których opracowano wyniki.

Tabela 24. Zmiana stężenia *Pseudomonas aeruginosa* w płwocinie

| Komparator | Porównanie względem lewofloksacyny | Istotność statystyczna |
|---|------------------------------------|------------------------|
| Zmiana stężenia <i>Pseudomonas aeruginosa</i> w płwocinie po 4 tygodniach, względem wartości wyjściowej – średnia różnica zmian [95% CrI] | | |
| Aztreonam | -0,095 [-0,622; 0,433] | NIE |
| Placebo | 0,643 [0,309; 0,977] | TAK |
| Zmiana stężenia <i>Pseudomonas aeruginosa</i> w płwocinie po 24 tygodniach, względem wartości wyjściowej – średnia różnica zmian [95% CrI] | | |
| Placebo | 0,221 [-0,36; 0,802] | NIE |

W analizie nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie zmiany stężenia *Pseudomonas aeruginosa* w płwocinie po 4 tygodniach względem wartości wyjściowej w porównaniu lewofloksacyny do

aztreonamu. Wykazano natomiast **istotnie statystyczną różnicę** w zakresie zmiany stężenia *Pseudomonas aeruginosa* w płwocinie po 4 tygodniach względem wartości wyjściowej w porównaniu do placebo, świadczącą na korzyść lewofloksacyny.

W okresie 24 tyg. obserwacji nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie zmiany stężenia *Pseudomonas aeruginosa* w płwocinie względem wartości wyjściowej w porównaniu lewofloksacyny i placebo.

Badania o niższej wiarygodności

Elborn 2016a

W badaniu Elborn 2016a uczestniczyło 56 chorych, którzy zarówno w fazie RCT, jak i przedłużonej fazie badania przyjmowali lewofloksacynę, z których ok. 84% (47/56) ukończyło ok. 11-miesięczny okres obserwacji.

Ocenę jakości życia przeprowadzono z zastosowaniem kwestionariusza CFQ-R (części dotyczącej objawów ze strony układu oddechowego). Pacjenci przyjmujący lewofloksacynę w dawce 240 mg/2x dobę doświadczyli poprawy jakości życia związanej z objawami ze strony układu oddechowego w porównaniu z wartościami wyjściowymi, która utrzymywała się z niewielkimi odstępstwami przez cały okres obserwacji.

W badaniu Elborn 2016a funkcję płuc oceniano na podstawie względnej średniej zmiany FEV1%. Zaobserwowano poprawę zarówno w fazie RCT cykli 1-3 i fazie otwartej podczas cykli 4-5. W 6 cyklu terapii parametr FEV1% powrócił do wartości wyjściowej.

Zaostrzenie objawów płucnych w badaniu Elborn 2016a definiowano zgodnie z kryteriami Fuchsa jako obecność co najmniej 4 z 12 objawów/znaków lub zgonu. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia objawów płucnych od momentu rozpoczęcia udziału w randomizowanej fazie badania wyniosła 153,5 dnia. Wszyscy chorzy, którzy doświadczyli pierwszego zaostrzenia objawów płucnych w przedłużonej fazie badania spełnili 4 z 12 kryteriów Fuchsa (nie odnotowano zgonów w badaniu). Ponadto 15 (6,8%) pacjentów nie doświadczyło zaostrzenia objawów płucnych w czasie otwartej, rozszerzonej fazy badania.

Pacjenci zostali poddani badaniu pomiaru stężenia *P. aeruginosa* w płwocinie. Średnie stężenie *P. aeruginosa* w płwocinie uległo obniżeniu w wyniku terapii lewofloksacyną, natomiast w okresach bez terapii powracało do wartości zbliżonych do wyjściowych, oszacowanych przed rozpoczęciem badania.

Schwarz 2017

Analiza przeprowadzona w ramach badania Schwarz 2017 wykazała, że stosowanie lewofloksacyny w populacji pacjentów z mukowiscydozą i zakażeniem płuc wywołanym *Pseudomonas aeruginosa* wiąże się z **istotną statystycznie (p<0,05) poprawą funkcji płuc**, mierzoną wzrostem FEV1% względem wartości początkowej (wyjściowo 50,5%, zmiana do 51,6%).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badania eksperymentalne: MPEX-207

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Quinsair na podstawie badania MPEX-207.

Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych nastąpiło u 5 (2,3%) pacjentów z grupy przyjmującej lewofloksacynę i u 1 (0,9%) pacjenta z grupy kontrolnej przyjmującej placebo. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, w tym konieczność stosowania dodatkowych leków przeciwbakteryjnych z powodu zaostrzeń lub pogorszenia stanu zdrowia nastąpiło u 32 (14,6%) pacjentów z grupy przyjmującej lewofloksacynę.

Tabela 25. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – MPEX-207

| Punkt końcowy | Lewofloksacyna N (%) | Placebo N (%) | RR [95% CI]* |
|---|-------------------------|------------------|-------------------|
| | N = 219 | N = 110 | |
| Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, w tym konieczność stosowania dodatkowych leków przeciwbakteryjnych z powodu zaostrzeń lub pogorszenia stanu | 32 (14,6%) | 14 (12,7%) | 1,15 [0,64; 2,06] |
| Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych | 5 (2,3%) | 1 (0,9%) | 2,51 [0,3; 21,23] |

| Punkt końcowy | Lewofloksacyna N (%) | Placebo N (%) | RR [95% CI]* |
|---|-------------------------|------------------|-------------------|
| | N = 219 | N = 110 | |
| Przerwanie leczenia z powodu konieczności stosowania dodatkowych leków przeciwbakteryjnych z powodu zaostrzeń lub pogorszenia stanu | 21 (9,6%) | 13 (11,8%) | 0,81 [0,42; 1,56] |

*obliczenia własne Agencji

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należał kaszel (56,6% pacjentów z grupy badanej, 46,4% pacjentów z grupy kontrolnej), zwiększenie wydzielania płwociny (41,6% pacjentów z grupy badanej, 38,2% pacjentów z grupy kontrolnej) oraz zaburzenia smaku, które wystąpiły tylko u pacjentów w grupie badanej (35,2%).

Tabela 26. Zdarzenia niepożądane – MPEX-207

| Zdarzenia niepożądane | Lewofloksacyna n (%) | Placebo n (%) |
|--|-------------------------|------------------|
| | N = 219 | N = 110 |
| Pacjenci zgłaszający co najmniej 1 zdarzenie niepożądane | 204 (97,7%) | 108 (98,2%) |
| Zdarzenia niepożądane ze strony układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | |
| Kaszel | 124 (56,6%) | 51 (46,4%) |
| Zwiększenie wydzielania płwociny | 91 (41,6%) | 42 (38,2%) |
| Przekrwienie dróg oddechowych | 67 (30,6%) | 39 (35,5%) |
| Zwiększona lepkość wydzieliny oskrzelowej | 44 (20,1%) | 21 (19,1%) |
| Wzmocniona wydzielina z zatok przynosowych | 37 (16,9%) | 18 (16,4%) |
| Krwioplucie | 35 (16,0%) | 10 (9,1%) |
| Przebarwienie płwociny | 23 (10,5%) | 15 (13,6%) |
| Duszność wysiłkowa | 26 (11,9%) | 11 (10,0%) |
| Ból jamy ustnej i gardła | 10 (4,6%) | 7 (6,4%) |
| Rzężenia | 12 (5,5%) | 4 (3,6%) |
| Duszność | 8 (4,4%) | 5 (5,6%) |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | |
| Progresja choroby | 95 (43,4%) | 45 (40,9%) |
| Zmęczenie | 42 (19,2%) | 22 (20,0%) |
| Zmniejszona tolerancja wysiłku | 28 (12,8%) | 11 (10,0%) |
| Gorączka | 16 (7,3%) | 20 (1,8%) |
| Badania diagnostyczne | | |
| Zmniejszenie masy ciała | 36 (16,4%) | 21 (19,1%) |
| Obniżenie FEV1 | 21 (9,6%) | 10 (9,1%) |
| Obniżenie poziomu glukozy we krwi | 1 (0,5%) | 1 (0,9%) |
| Zaburzenia ze strony układu nerwowego | | |
| Zaburzenia smaku | 77 (35,2%) | 0 (0%) |
| Zatokowy ból głowy | 26 (11,9%) | 17 (15,5%) |
| Ból głowy | 14 (6,4%) | 3 (2,7%) |

Badania eksperymentalne: MPEX-204

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa w badaniu MPEX-204 zaprezentowano dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę zaplanowanego leczenia.

Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem i ciężkich zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu. Pacjenci z grupy przyjmującej lewofloksacynę w dawce 240 mg/2x dobę nie zgłaszali ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Najczęstszym zdarzeniem niepożądany zgłaszanym przez pacjentów przyjmujących lewofloksacynę były zaburzenia smaku u 13 (33,3%) pacjentów.

Tabela 27. Zdarzenia niepożądane – MPEX-204

| Zdarzenia niepożądane | Lewofloksacyna n (%) | Placebo n (%) |
|--|-------------------------|------------------|
| | N = 39 | N = 37 |
| Pacjenci zgłaszający ≥ 1 zdarzenie niepożądane | 26 (66.7%) | 27 (73.0%) |
| Pacjenci zgłaszający ≥ 1 ciężkie zdarzenie niepożądane | 0 (0.0%) | 3 (8.1%) |
| Kaszel | 6 (15.4%) | 4 (10.8%) |
| Biegunka | 1 (2.6%) | 2 (5.4%) |
| Progresja choroby | 2 (5.1%) | 7 (18.9%) |
| Zaburzenia smaku | 13 (33.3%) | 1 (2.7%) |
| Bóle głowy | 4 (10.3%) | 0 (0.0%) |
| Krwioplucie | 1 (2.6%) | 4 (10.8%) |
| Nietolerancja leku | 1 (2.6%) | 0 (0.0%) |

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przeprowadził metaanalizę wyników badań MPEX-207 i MPEX-204, które zostały zaprezentowane w rozdziale 5.1.2 dokumentu wnioskodawcy.

Metaanaliza sieciowa

Utratę z badania raportowano we wszystkich badaniach z okresem obserwacji 24 tygodnie. Utratę z badania po 4 tygodniach raportowano w 3 badaniach (MPEX-204, MPEX-207, Hodson 2002). W żadnym badaniu nie odnotowano zgonu związanego z leczeniem.

Tabela 28. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – metaanaliza sieciowa

| Komparator | Porównanie względem lewofloksacyny | Istotność statystyczna |
|--|------------------------------------|------------------------|
| Utrata z badania z jakichkolwiek przyczyn po 4 tygodniach terapii – RR [95% CI] | | |
| Placebo | 0,416 [0,111; 1,557] | NIE |
| Utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych po 4 tygodniach terapii – RR [95% CI] | | |
| Placebo | 0,76 [0,18; 3,2] | NIE |
| Utrata z badania z jakichkolwiek przyczyn po 24 tygodniach terapii – OR [95% CrI] | | |
| Aztreonam | 0,51 [0,15; 1,27] | NIE |
| Utrata z badania z powodu zdarzeń/działań niepożądanych – OR [95% CrI] | | |
| Aztreonam | 0,29 [0,003; 1,59] | NIE |

Skróty: OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RR - ryzyko względne (od ang. relative risk)

Wykazano brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka utraty z badania z jakichkolwiek przyczyn czy utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu do placebo i aztreonamu.

Ocena profilu bezpieczeństwa lewofloksacyny w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą w długim okresie obserwacji

W badaniu Elborn 2016a nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano u 19,6% pacjentów. Większość zdarzeń niepożądanych cechowała się łagodnym

i umiarkowanym stopniem nasilenia. Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych należały zaburzenia smaku (8,9% chorych).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Wybrane informacje na podstawie ChPL Quinsair:

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa na podstawie badań klinicznych

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były kaszel/kaszel z odkrztuszaniem (54%), zaburzenia smaku (30%) i zmęczenie/astenia (25%).

Lewofloksacyna może powodować ciężkie, mogące prowadzić do zgonu reakcje nadwrażliwości (w tym obrzęk naczynioruchowy i wstrząs anafilaktyczny). Podczas ogólnoustrojowego podawania lewofloksacyny zgłaszano przypadki ciężkich, pęcherzowych reakcji skórnych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona lub martwica toksyczno-rozplywna naskórka. Zgłaszano przypadki martwicy wątroby, aż do zakończonej zgonem niewydolności wątroby, głównie u pacjentów z ciężką chorobą zasadniczą (np. posocznicą).

EMA

Na stronie EMA odnaleziono raport dotyczący produktów leczniczych zawierających chinolony i fluorochinolony przeznaczonych do stosowania ogólnoustrojowego i wziewnego. Celem raportu była: ocena nasilenia i długości utrzymywania się długotrwałych, upośledzających i potencjalnie nieodwracalnych działań niepożądanych. Ocena wpływu działań niepożądanych na ogólny stosunek korzyści do ryzyka ze stosowania tej grupy antybiotyków. Ocena potrzeby wprowadzenia odpowiednich środków minimalizacji ryzyka wystąpienia analizowanych działań niepożądanych. Szczegółowy opis raportu znajduje się w rozdziale 14.5 AKL Wnioskodawcy.

FDA

Na stronie FDA nie odnaleziono komunikatów dot. bezpieczeństwa stosowania lewofloksacyny.

URPL

Na stronie URPL odnaleziono następujące komunikaty dot. bezpieczeństwa stosowania fluorochinolonów: komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący ogólnego i wziewnego stosowania fluorochinolonów, fluorochinolonów i chinolonów stosowanych wziewnie i ogólnoustrojowo oraz zalecenia dla podmiotów odpowiedzialnych w sprawie treści informacji o produkcie. Szczegółowy opis powyższych raportów znajduje się w rozdziale 14.5 AKL Wnioskodawcy.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Quinsair (lewofloksacyna) 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. Analizę przeprowadzono w porównaniu do placebo (brak zastosowania antybiotykoterapii wziewnej³) i aztreonamu.

Do analizy włączono dwa randomizowane badania kliniczne, oceniające efekty stosowania lewofloksacyny w bezpośrednim porównaniu z placebo, przeprowadzone w populacji pacjentów z mukowiscydozą i przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa*: badanie III fazy MPEX-207 i badanie II fazy MPEX-204.

³ brak zastosowania antybiotykoterapii wziewnej oznacza stosowanie najlepszej terapii wspomagającej (ang. best supportive care, BSC)

Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio stosowanie lewofloksacyny i aztreonamu w analizowanej populacji wnioskodawca włączył do AKL przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową Elborn 2016b, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa lewofloksacyny z innymi zarejestrowanymi w Europie wziewnymi antybiotykami, stosowanymi w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą i cierpiących na przewlekłe zakażenia płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa*.

W badaniu MPEX-207 nie wykazano wyższości lewofloksacyny nad placebo w pierwszorzędownym punkcie końcowym, tj. czasie do zaostrzenia objawów płucnych. Zgodnie z informacją podaną w publikacji Flume 2016, w związku z hierarchicznym podejściem do testowanych hipotez, niewykazanie istotnej statystycznie różnicy w zakresie pierwszorzędownego punktu końcowego (czas do zaostrzenia objawów płucnych) powoduje, że pozostałe punkty końcowe są traktowane jako eksploracyjne, a termin „istotna statystycznie różnica” oznacza jedynie numeryczną różnicę. Jednocześnie należy zauważyć, że w dokumencie EPAR Quinsair 2015, w swojej ocenie EMA uwzględniła istotne statystycznie różnice w drugorzędowych punktach końcowych.

W badaniu MPEX-207 mediana czasu do zaostrzenia objawów płucnych w przypadku chorych przyjmujących lewofloksacynę wyniosła 51,5 dnia. Tymczasem w badaniu Elborn 2016a, stanowiącym przedłużoną, jednoramienną fazę badania RCT porównującego lewofloksacynę z tobramycyną, mediana czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia objawów płucnych od momentu rozpoczęcia udziału w randomizowanej fazie badania w grupie lewofloksacyny wyniosła 153,5 dnia. Definicja zaostrzenia objawów płucnych różniła się jednak w rozpatrywanych badaniach – w przypadku MPEX-207 za zaostrzenie przyjmowano również zdarzenie prowadzące do przerwania uczestnictwa w badaniu, co nie miało miejsca w badaniu Elborn 2016a. Dyskontynuacja udziału w badaniu dotyczyła jednak tylko 4,5% chorych w ramieniu lewofloksacyny w badaniu MPEX-207, stąd trudno określić źródło obserwowanych rozbieżności.

W żadnym z badań nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między lewofloksacyną a placebo w zakresie objawów ze strony układu oddechowego na podstawie wyników kwestionariusza CFQ-R, w okresie leczenia wynoszącym 28 dni.

Wykazano natomiast istotną statystycznie różnicę w zakresie ryzyka wystąpienia zaostrzenia objawów płucnych niespełniających zmodyfikowanych kryteriów Fuchsa, ale dotyczących chorych, którzy otrzymali dodatkową terapię antypseudomonalną 14 dni przed lub po stwierdzeniu zaostrzenia pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną stosującą placebo. Nie wykazano istotnie statystycznych różnic w zakresie ryzyka wystąpienia zaostrzenia objawów płucnych zgodnie z kryteriami przyjętymi w protokole badania.

Zarówno w badaniu MPEX-207, jak i badaniu MPEX-204 odnotowano istotnie statystycznie różnicę pomiędzy grupą badaną a kontrolną, wskazującą na korzyść ze stosowania lewofloksacyny w zakresie oceny funkcji płuc (zmian wartości FEV1%). W badaniu MPEX-204 wykazano, że stosowanie lewofloksacyny w porównaniu z placebo, wiąże się z istotnie statystycznie większym o 266% prawdopodobieństwem uzyskania poprawy wartości FEV1 o co najmniej 10%, w okresie leczenia wynoszącym 28 dni. Zgodnie z rekomendacją EMA 2009 stopień progresji choroby w postaci obniżania się wartości parametru FEV1 jest związany z śmiertelnością chorych na mukowiscydozę. W dokumencie nie określono klinicznie istotnej zmiany, lecz wskazano, że taka zmiana powinna być predefiniowana w ramach każdego badania. Wg publikacji Stanojevic 2016 istnieją trudności z określeniem wartości klinicznie istotnej zmiany dla parametru FEV1.

Stosowanie lewofloksacyny w porównaniu z placebo, wiąże się z istotną statystycznie niższą zmianą stężenia *Pseudomonas aeruginosa* w płwocinie po 28 dniach terapii w porównaniu z placebo. Wynik wskazuje na korzyść ze stosowania lewofloksacyny w tym zakresie, co zaobserwowano w obu badaniach. Ponadto w badaniu MPEX-204 uzyskano istotnie statystycznie większe o 443% prawdopodobieństwo obniżenia stężenia *Pseudomonas aeruginosa* w płwocinie o $\geq 1 \log_{10}$ CFU/g, w okresie leczenia wynoszącym 28 dni w grupie chorych stosujących lewofloksacynę względem pacjentów przyjmujących placebo.

Należy zwrócić uwagę, na krótki czas obserwacji w obu badaniach (MPEX-207 i MPEX-204). Pomimo przeprowadzenia badania o przedłużonej otwartej fazie – Elborn 2016a, brak długofalowych danych (>12 miesięcy) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Quinsair w analizowanej populacji pacjentów.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono również wyniki metaanalizy sieciowej Elborn 2016b, w której dokonano porównania lewofloksacyny m.in. z aztreonamem i placebo.

W żadnym z rozpatrywanych punktów końcowych nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla porównania lewofloksacyny z aztreonamem. W publikacji Elborn 2016b opisano wyniki rankingu porównywanych interwencji SUCRA, dotyczącego prawdopodobieństwa bycia najlepszą technologią pod względem poszczególnych punktów końcowych.

Dla zmiany nasilenia objawów płucnych w okresie obserwacji wynoszącym 4 tyg. wg kwestionariusza CFQ-R, największe prawdopodobieństwo bycia najlepszą interwencją stwierdzono w przypadku aztreonamu w dawce 75 mg/ 2x dziennie (81,3%), drugie miejsce co do wielkości ww. prawdopodobieństwa zajął natomiast aztreonam

w dawce 75 mg/ 3x dziennie (17,0%). Nie podano jakim prawdopodobieństwem w tym zakresie odznaczała się lewofloksacyna.

W przypadku względnej zmiany FEV1% po 4 tygodniach obserwacji największe prawdopodobieństwo (83,8%) bycia najlepszą interwencją uzyskała aztreonam w dawce 75 mg/3x dziennie, natomiast lewofloksacyna w dawce 240 mg/2x dziennie uzyskała drugie miejsce z prawdopodobieństwem wynoszącym 9,7%. Dla względnej zmiany FEV1% po 24 tygodniach terapii lewofloksacyna w dawce 240 mg 2x/dobę miała największe prawdopodobieństwo bycia najlepszą opcją terapeutyczną (51,3%).

W przypadku bezwzględnej zmiany FEV1% po 4 tygodniach obserwacji największe prawdopodobieństwo (67,4%) bycia najlepszą interwencją uzyskała aztreonam w dawce 75 mg/3x dziennie, natomiast lewofloksacyna w dawce 240 mg/2x dziennie uzyskała drugie miejsce z prawdopodobieństwem wynoszącym 20,2%. Dla bezwzględnej zmiany FEV1% po 24 tygodniach tobramycyna w postaci roztworu do nebulizacji miała największe prawdopodobieństwo bycia najlepszą opcją terapeutyczną (52,5%), natomiast analogiczne prawdopodobieństwo dla lewofloksacyny w dawce 240 mg 2x/dobę wyniosło 34,2%.

Wg przeprowadzonej analizy dla ryzyka hospitalizacji po 24 tygodniach obserwacji lewofloksacyna w dawce 240 mg 2x/dobę miała największe prawdopodobieństwo bycia najlepszą opcją terapeutyczną (96,5%). Z powodu braku danych aztreonam nie był uwzględniony w tej analizie.

Ze względu na liczne ograniczenia dotyczące heterogeniczności badań włączonych do metaanalizy Elborn 2016b, jej wyniki należy traktować z ostrożnością, zwłaszcza mając na względzie obserwowane rozbieżności w wynikach porównania lewofloksacyna vs placebo dla tego samego okresu obserwacji między wynikami badań bezpośrednich a wynikami metaanalizy (istotna vs nieistotna statystycznie różnica w zmianie FEV1%).

W badaniu MPEX-207 nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych nastąpiło u 5 (2,3%) pacjentów z grupy przyjmującej lewofloksacynę i u 1 (0,9%) pacjenta z grupy kontrolnej przyjmującej placebo.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należał kaszel (56,6% pacjentów z grupy badanej, 46,4% pacjentów z grupy kontrolnej), zwiększenie wydzielania płwociny (41,6% pacjentów z grupy badanej, 38,2% pacjentów z grupy kontrolnej) oraz zaburzenia smaku, które wystąpiły tylko u pacjentów w grupie badanej (35,2%).

W badaniu Elborn 2016a w długim okresie obserwacji nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem. Większość zdarzeń niepożądanych cechowała się łagodnym i umiarkowanym stopniem nasilenia. Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych należały zaburzenia smaku (8,9% chorych).

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Quinsair (lewofloksacyna) w porównaniu z aktualną praktyką w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.

Porównywane interwencje

Produkt leczniczy Quinsair porównano z opcjami terapeutycznymi, które stanowią obecnie praktykę w ocenianym wskazaniu, czyli:

- brakiem leczenia przyczynowego (placebo, PLC);
- aztreonamem (AZT);

Technika analityczna

Porównanie z placebo wnioskodawca przeprowadził przy wykorzystaniu techniki użyteczności kosztów (CUA), natomiast dla porównania z aztreonamem wykorzystał analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Perspektywa

Wnioskodawca przeprowadził analizy z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy).

Horyzont czasowy

W AE przyjęto 20-letni horyzont modelowania, który uznano za dożywotni.

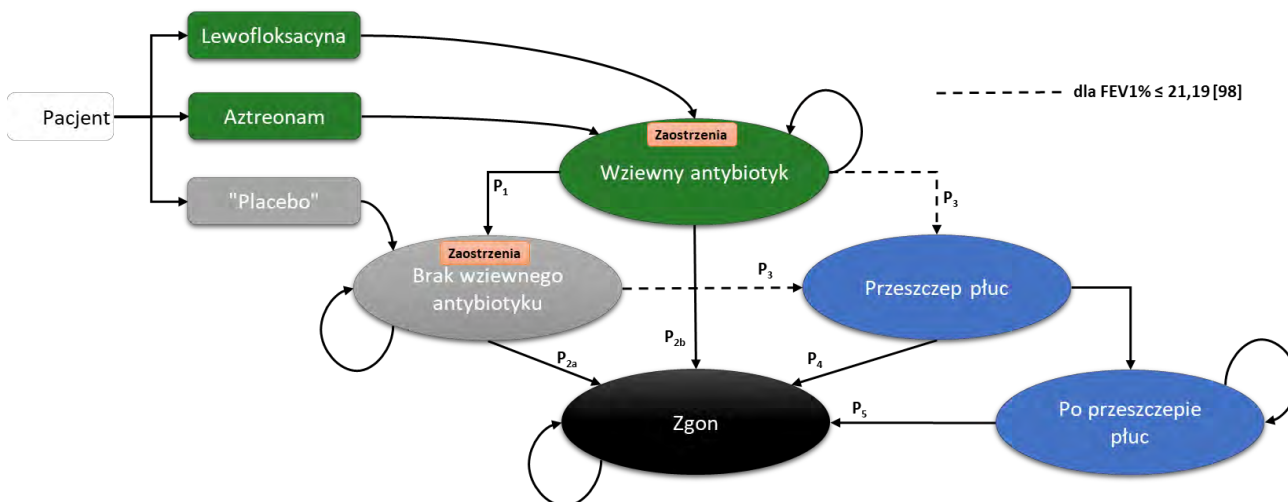
Dyskontowanie

Przyjęto roczne stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

Model analizy został przez wnioskodawcę przygotowany *de novo* przy uwzględnieniu informacji dotyczących innych modeli ekonomicznych dla chorych na mukowiscydozę (Mohindru 2019), w tym również modeli dotyczących wziewnych antybiotyków i mannitol. W modelu uwzględniono bezpośredni wpływ wnioskowanej technologii na FEV1% i liczbę zaostrzeń płucnych (hospitalizacji z powodu choroby, konieczności rozpoczęcia dodatkowej antybiotykoterapii), określony na podstawie wyników analizy klinicznej oraz przeglądu systematycznego z metaanalizą Elborn 2016b. Wnioskodawca nie zdecydował się wykorzystać danych pochodzących z poszczególnych badań klinicznych MPEX-207 i MPEX-204 z uwagi na ograniczenia tych badań i brak możliwości uwzględnienia w ramach takiego scenariusza dowodu naukowego potwierdzającego skuteczność kliniczną wnioskowanej technologii w długim okresie obserwacji (okres obserwacji w każdym z tych badań wynosił 4 tygodnie). Natomiast w przeglądzie systematycznym Elborn 2016b, oprócz ww. badań, uwzględniono również badanie MPEX-209 (porównanie lewofloksacyny z tobramycyną), którego okres obserwacji wynosił 24 tygodnie.

Na poniższym rysunku przedstawiono schemat modelu AE wnioskodawcy (szczegółowy opis modelu znajduje się w rozdz. 3.5.1 AE wnioskodawcy).



Rysunek 2. Schemat modelu AE wnioskodawcy.

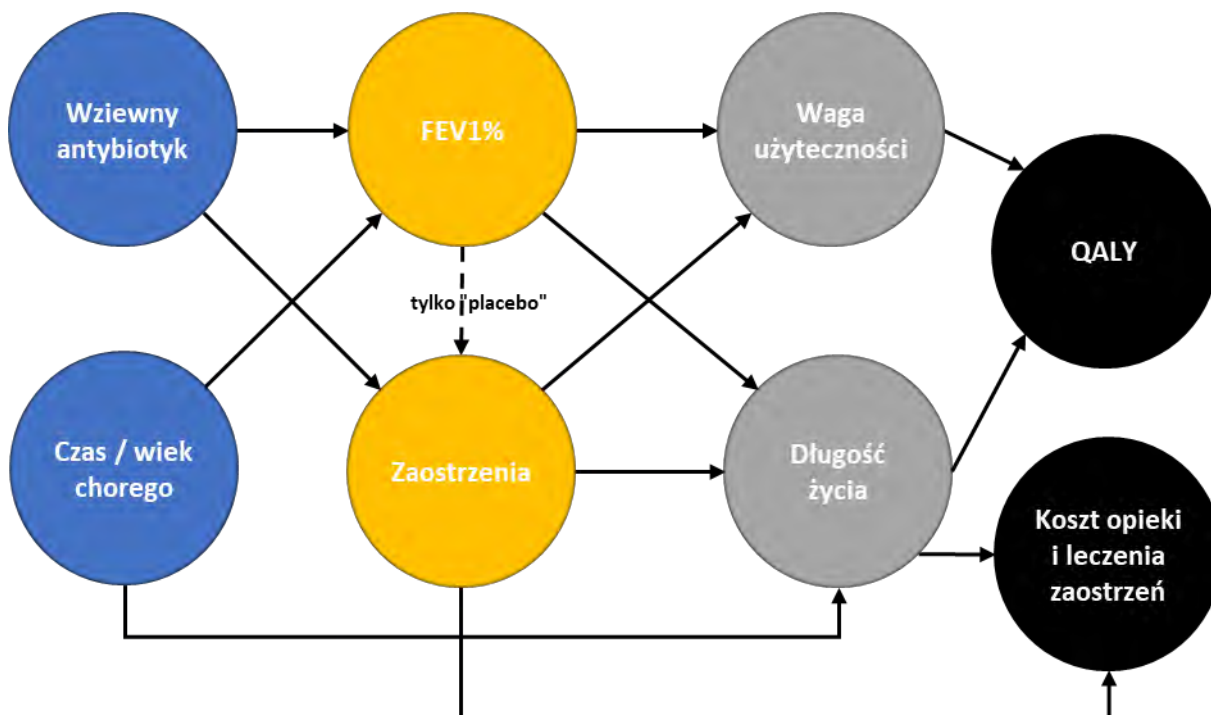
5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W przypadku porównania wnioskowanej technologii z PLC uwzględniono różnice w skuteczności klinicznej wykazane w ramach AKL. Przy uwzględnieniu informacji dotyczących poprzednich modeli ekonomicznych (Mohindru 2019) dla chorych na mukowiscydozę, uwzględnione efekty stosowania wziewnych antybiotyków (FEV1%, liczba zaostrzeń) skorelowano z jakością i długością życia pacjentów z analizowanej populacji.

Wnioskodawca nie odnalazł badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię ze stosowaniem aztreonamu, natomiast na podstawie meta-analizy sieciowej ustalono, że różnica między tymi lekami nie jest istotna statystycznie w osiąganym FEV1%, częstotliwości zaostrzeń objawów płucnych i ryzyku dyskontynuacji leczenia. W związku z tym w scenariuszu podstawowym analizy założono taką samą skuteczność wnioskowanej technologii i aztreonamu.

Na poniższym rysunku przedstawiono uproszczony schemat korelacji modelowanych w analizie wnioskodawcy.



Rysunek 3. Schemat korelacji w modelu wnioskodawcy

Wejściową wartość FEV1% (54,04%) przypisano pacjentom w stanie „brak wziewnego antybiotyku”. W przypadku wnioskowanej technologii uwzględniono wzrost FEV1% w okresie badań klinicznych (do 24 tygodnia) i następnie utrzymanie tego dodatkowego efektu klinicznego do zaprzestania leczenia. Założono, że zależne od upływu czasu obniżenie FEV1% będzie takie same zarówno w grupie pacjentów stosujących wziewne antybiotyki jak i w grupie „placebo” (nie uwzględniono wpływu wnioskowanej technologii na tempo progresji choroby, gdyż wnioskowana technologia nie stanowi leczenia przyczynowego).

Poniżej przedstawiono zmiany wartości wsp. FEV1% uwzględnione w modelu wnioskodawcy.

Tabela 29. Zmiany wartości FEV1% w modelu wg danych klinicznych (Elborn 2016b).

| czas w tyg. | Placebo vs lewofloksacyna | | | | Aztreonam vs lewofloksacyna | | | |
|-------------|---------------------------|------|---------|---------|-----------------------------|------|---------|---------|
| | Średnia | SE | 95% CrI | 95% CrI | Średnia | SE | 95% CrI | 95% CrI |
| 4 | -2,68 | 2,36 | -7,49 | 1,76 | 2,24 | 4,69 | -6,94 | 11,44 |
| 24 | -6,43 | 1,23 | -8,84 | -4,02 | -0,65 | 1,26 | -3,12 | 1,82 |

W analizie podstawowej uwzględniono tempo zmian FEV1% wśród dorosłych chorych na mukowiscydozę wg publikacji Konstan 2012. W ramach analizy wrażliwości testowano zakres tempa tych zmian wg publikacji Boer 2014 i Vandenbranden 2012. W modelu założono, że docelowe FEV1% wśród żyjących pacjentów nie może spaść poniżej 15%.

Bazową liczbę rocznych zaostrzeń objawów ze strony układu oddechowego wśród analizowanych pacjentów w stanie „brak wziewnego antybiotyku” określono wg algorytmu zaproponowanego przez ekspertów brytyjskich w opracowaniu Whiting 2001. W grupie wnioskowanej technologii bazową liczbę zaostrzeń zredukowano z uwzględnieniem wyników z najdłuższych dostępnych okresów obserwacji meta-analizy sieciowej Elborn 2016b.

Uwzględnione w modelu dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Parametry określające wpływ wziewnych antybiotyków na prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia

| Zaostrzenie objawów | Wsp. | Średnia | 95% CrI | 95% CrI |
|---|------|---------|---------|---------|
| Aztreonam vs lewofloksacyna | | | | |
| poważne zaostrzenia (hospitalizacje) | RR | 0,96 | 0,05 | 18,06 |
| łagodne zaostrzenia (dodatkowe antybiotyki) | OR | 0,76 | 0,35 | 1,47 |
| Placebo vs lewofloksacyna | | | | |
| poważne zaostrzenia (hospitalizacje) | OR | 3,16 | 1,53 | 5,78 |
| łagodne zaostrzenia (dodatkowe antybiotyki) | OR | 2,86 | 1,49 | 5,03 |

W opracowaniu uwzględniono również ryzyko dyskontynuacji leczenia wnioskowaną technologią niezależnie od przyczyny. Prawdopodobieństwo dyskontynuacji określono w ramach metaanalizy danych grup pacjentów stosujących wziewną lewofloksacynę (Elborn 2016b). Wypadkowy wskaźnik dyskontynuacji leczenia wyniósł 0,04 zdarzeń na jeden osobo-cykl.

Dane dotyczące przeprowadzenia przeszczepu płuc wśród chorych (prawdopodobieństwo przeszczepu, średni czas do przeprowadzenia zabiegu, ryzyko zgonu) ustalono na podstawie biuletynu Poltransplant z 2018 roku. W ramach analizy wrażliwości testowano zmianę wartości tych parametrów.

Prawdopodobieństwo zgonu ze stanów „wziewny antybiotyk” i „brak wziewnego antybiotyku” określono na podstawie tablic trwania życia w 2018 roku opublikowanych przez GUS oraz zależnego od wieku modelu Weibull'a przeżycia całkowitego pacjenta z mukowiscydozą z Wielkiej Brytanii w latach 1985-2008. Dane dotyczące warunków brytyjskich skorygowano o dane dotyczące prawdopodobieństwa zgonu osób z populacji ogólnej Polski. W pierwszym cyklu dokonano korekty bazowego hazardu zgonu przy uwzględnieniu różnicy w charakterystyce analizowanych pacjentów (FEV1%, liczba zaostrzeń). W kolejnych cyklach leczenia bazową wartość hazardu modyfikowano o HR z pierwszego cyklu i dodatkowy HR określony na podstawie zmiany charakterystyk pacjentów (zmiana FEV1%, wieku, liczby zaostrzeń) pomiędzy 1. a danym cyklem horyzontu czasowego analizy.

Ponieważ w Analizie klinicznej wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii nie wiąże się z istotnym wzrostem częstości występowania żadnego ze zdarzeń niepożądanych, które wiązałyby się z istotnym kosztem z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych lub istotnym wpływem na wyniki zdrowotne pacjentów z analizowanej populacji, w opracowaniu pominięto różnice w bezpieczeństwie stosowania wnioskowanej technologii i komparatorów.

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty:

- koszt stosowania wnioskowanej technologii;
- koszt stosowania aztreonamu;
- koszt opieki standardowej pacjenta z mukowiscydozą;
- koszt leczenia zaostrzeń objawów płucnych;
- koszt realizacji proponowanego programu lekowego (koszt dodatkowy wyłącznie w ramach analizy wrażliwości);
- koszt przeszczepienia płuc i opieki po przeszczepie (w ramach niektórych scenariuszy analizy wrażliwości; w ramach analizy podstawowej nie obserwowano przeszczepów płuc ze względu na niskie prawdopodobieństwo ich wystąpienia).

Koszt wnioskowanej technologii

Zgodnie z proponowanymi warunkami objęcia refundacją produktu Quinsair, cena zbytu netto wnioskowanego produktu leczniczego wynosi [redacted] W poniższej tabeli szczegółowo przedstawiono koszty wnioskowanej technologii.

Table 1. Koszt wnioskowanej technologii

| Quinsair, 56 amp., 240 mg | Cena zbytu netto | Cena hurtowa brutto | Limit finansowania | Odpłatność pacjenta | Koszt dobowej dawki* |
|---------------------------|------------------|---------------------|--------------------|---------------------|----------------------|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

* koszt 2 ampulek na dobę z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej

Koszty komparatorów

Koszt opieki standardowej (SoC) nad pacjentem z analizowanej populacji został określony na podstawie danych z AWA AOTMiT dla leku Kaldyco (iwakator) w leczeniu mukowiscydozy (OT-4351-21/2015). Wykorzystane dane pochodziły z badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 2 polskich ekspertów klinicznych. Standardową opiekę zdefiniowano w tym raporcie jako „wszelkie dostępne pacjentowi z mukowiscydozą w danej chwili postępowania w Polsce uwzględniające: farmakoterapię, suplementację diety, fizjoterapię, rehabilitację, itp.” W analizie wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie stały, niezmienny w czasie (niezależny od wieku i wartości FEV1%) roczny koszt opieki standardowej.

W poniższej tabeli przedstawiono koszty SoC uwzględnione w modelu AE wnioskodawcy. W ramach analizy wrażliwości testowane były górny i dolny zakres 95% przedziału ufności.

Table 2. Koszt SoC uwzględnione w analizie wnioskodawcy

| | Średnia | Dolny zakres 95% CI | Górny zakres 95% CI |
|--|-----------|---------------------|---------------------|
| Roczny koszt opieki standardowej bez leczenia zaostrzeń | | | |
| NFZ | 45 553,80 | 17 438,95 | 86 930,58 |
| pacjent | 6 548,52 | 5 476,89 | 7 714,47 |
| Koszt leczenia zaostrzenia | | | |
| NFZ | 2 695,72 | 878,17 | 5 514,28 |
| pacjent | 1 437,58 | 645,88 | 2 540,60 |

Koszt aztreonamu wnioskodawca zaczerpnął z raportu AOTMiT z 2018 roku dla leku Orkambi (OT.4311.31.2018), gdzie przedstawiono dane, iż w latach 2017-2018 MZ wydał zgodę na sprowadzenie łącznie 21 opakowań leku Cayston (aztreonam), których kwota netto wyniosła od 266,65 tys. zł do 355,76 tys. zł w zależności od ceny

opakowania na wniosku. W ramach analizy podstawowej wnioskodawca uwzględnił średnią cenę opakowania z tego zakresu (14 819,29 zł), a wartości skrajne (12 697,62 zł – 16 940,95 zł) testowano w analizie wrażliwości

Koszt realizacji proponowanego programu lekowego

W ramach analizy podstawowej, wnioskodawca jako koszt realizacji proponowanego programu lekowego przyjął następujące świadczenia:

- roczny ryczałt za diagnostykę w programie dla wnioskowanej technologii na poziomie kosztu świadczenia 5.08.08.0000034 „Diagnostyka w programie leczenia przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą”,
- świadczenie pobytowe na cykl: 5.08.07.0000001 „hospitalizacja związana z wykonaniem programu” w pierwszym cyklu,
- świadczenie pobytowe 5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” w kolejnych cyklach.

Założono, że wydawanie leku Quinsair będzie się odbywało w ramach rutynowych pobytów w szpitalu lub przy okazji wizyt w ambulatoryjnych poradniach przyszpitalnych, a realizacja proponowanego programu lekowego nie będzie związana z dodatkowym kosztem dla płatnika publicznego.

W swojej analizie wnioskodawca uwzględnił również koszt przeszczepienia płuc (świadczenie 5.54.01.0000019 o wartości 325 933 zł), ale pominął koszt opieki nad pacjentem po przeszczepie, uzasadniając to niskim prawdopodobieństwem przeprowadzenia przeszczepu oraz zaniedbywalnym wpływem tego kosztu na wyniki.

Użyteczności stanów zdrowia

Wnioskodawca przeprowadził systematyczne wyszukiwanie użyteczności stanów zdrowia w populacji docelowej. Na podstawie wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 17 badań będących źródłami na temat wagi użyteczności. Wnioskodawca uwzględnił wpływ punktów końcowych (zmiana FEV1%; wystąpienie zaostrzeń) na jakość życia pacjentów z badania STRIVE (dla iwakaftoru) oraz badań TRAFFIC i TRANSPORT (dla połączenia iwakaftoru z lumakaftorem). Dostępne dane na temat wpływu zaostrzenia na wagę użyteczności oraz liczbę dni trwania wpływu zaostrzenia na tą wagę przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Uwzględniony wpływ zaostrzeń na wagę użyteczności

| Badanie | Wpływ na wagę użyteczności | Liczba dni zaostrzenia |
|-------------------------------------|----------------------------|------------------------|
| Bradley 2013, surowe dane | -0,1277* | Brak danych |
| Bradley 2010-2013, adiustowane dane | -0,0734* | Brak danych |
| Badanie STRIVE (analiza podstawowa) | -0,0263 | 26,38 |
| Badania TRAFFIC I TRANSPORT | -0,0430 | 21,70 |
| HTA dla kolistymetatu sodu | Dane z Bradley 2013 | 14,39 |

* uwzględnia odsetek poważnych zaostrzeń na poziomie 35,6%

W analizie podstawowej dane dotyczące wagi użyteczności (algorytm konwersji FEV1% i wystąpienia zaostrzenia do wagi użyteczności, odsetka poważnych zaostrzeń i okresu występowania zaostrzenia) wnioskodawca wykorzystał z jednego źródła – badania STRIVE. Uwzględniono również wypadkową jakość życia pacjentów po przeszczepie płuc ustaloną na poziomie 0,810 na podstawie innych analiz dotyczących wziewnych antybiotyków i mannitolu (Whiting 2014, Sharma 2001, Tappenden 2014, Riemsma 2011).

Wykorzystany w opracowaniu ciągły model zmian wag użyteczności w zależności od wartości FEV1% wskazuje, że waga użyteczności standardowego pacjenta włączonego do badań dla wnioskowanej technologii wynosi około 0,89 bez zaostrzenia i około 0,86 w trakcie zaostrzenia (35,6% poważnych zaostrzeń).

Najistotniejsze parametry przyjęte w scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowy opis uwzględnionych kosztów znajduje się w rozdz. 3.6 AE wnioskodawcy.

Tabela 32. Najważniejsze parametry przyjęte w AE wnioskodawcy

| Parametr | Wartość | Źródło |
|--------------------------|---------|-----------|
| Horyzont czasowy analizy | 20 lat | Założenia |

| Parametr | Wartość | Źródło | | | | | | | | |
|---|--|--|---------|-------------|--------|---------------|--------|-----------------|---------|--|
| Próg opłacalności | 147 024 PLN | | | | | | | | | |
| Ryzyko zgonu z przyczyn innych niż mukowiscydoza | Tablica trwania życia Polaka w 2018 roku | GUS | | | | | | | | |
| Sposób refundacji wnioskowanej technologii | Nowa grupa limitowa, bezpłatny do limitu | Zgodnie z zapisami Ustawy o refundacji | | | | | | | | |
| Perspektywa ekonomiczna | NFZ i wspólna | Założenie, Wytyczne AOTMiT | | | | | | | | |
| Stopa dyskontowa | 3,5% efekty; 5% koszty | Wytyczne AOTMiT | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| Dodatkowy efekt aztreonamu | Wskaźnik adhezji, FEV1%, liczba zaostrzeń, ryzyko dyskontynuacji antybiotykoterapii: takie same jak wnioskowanej technologii | Założenie | | | | | | | | |
| Schemat dawkowania wnioskowanej technologii (aztreonamu) | 2 ampułki (3 ampułki) przez 28 dni 56-dniowego cyklu | Badania kliniczne, ChPL | | | | | | | | |
| Wskaźnik adhezji | 80,4% | Dane z badań klinicznych | | | | | | | | |
| Cena netto aztreonamu | 14 819,29 PLN + 10% marży hurtowej + marża detaliczna; odpłatność ryczałtowa pacjenta (3,20 PLN) | Dane MZ (OT.4311.31.2018) | | | | | | | | |
| Zmiana FEV1% w grupie wnioskowanej technologii | +2,68 po 4 tyg.; +6,43% po 24 tygodniach; liniowy wzrost między okresami; stały dodatkowy efekt wśród kontynuujących leczenie po 24 tygodniach | Założenia, NMA Elborn 2016b | | | | | | | | |
| Wejściowa wartość FEV1% w grupie "placebo" | 54,04% | NMA Elborn 2016b | | | | | | | | |
| Roczna zmiana FEV1% | -1,92% (wiek 18-24 lata) i -1,45% (wiek 25+ lat) | Konstan 2012 | | | | | | | | |
| Średni FEV1% w momencie kwalifikacji do przeszczepu płuc | 21,19% | Ochman 2019 | | | | | | | | |
| Prawdopodobieństwo przeszczepu płuc w cyklu od kwalifikacji | 0,66% na cykl | Na podstawie biuletynu POLTRANSPLANT z 2018 roku | | | | | | | | |
| Ryzyko zgonu po przeszczepie | 25,38% („Przeszczep płuc”), 4,30% na cykl („Po przeszczepie płuc”) | POLTRANSPLANT z 2018 roku | | | | | | | | |
| Prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia wnioskowaną technologią niezależnie od przyczyny | 3,66% | NMA Elborn 2016b | | | | | | | | |
| Odsetek poważnych zaostrzeń | 35,6% | STRIVE (Solem 2014, Solem 2016) | | | | | | | | |
| Zależne od charakterystyk pacjentów prawdopodobieństwo zgonu z powodu mukowiscydozy | Zależne od wieku bazowe przeżycie ($\lambda=3,938E-06$; $\gamma=3,2577$) modyfikowane przez HR określony na podstawie zmian charakterystyk pacjentów (FEV1%, wiek, liczba zaostrzeń) i parametrów model Cox'a z badania Liou, 2001 | Założenia, NICE Orkambi, Liou 2001 | | | | | | | | |
| Zależne od FEV1% wagi użyteczności | <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>Wartość</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>wyraz wolny</td> <td>0,6932</td> </tr> <tr> <td>Beta1 (FEV1%)</td> <td>0,4946</td> </tr> <tr> <td>Beta2 (FEV1%^2)</td> <td>-0,2480</td> </tr> </tbody> </table> | Parametr | Wartość | wyraz wolny | 0,6932 | Beta1 (FEV1%) | 0,4946 | Beta2 (FEV1%^2) | -0,2480 | STRIVE (Solem 2014, Solem 2016), EQ-5D, normy europejskie, z zaostrzeniami |
| Parametr | Wartość | | | | | | | | | |
| wyraz wolny | 0,6932 | | | | | | | | | |
| Beta1 (FEV1%) | 0,4946 | | | | | | | | | |
| Beta2 (FEV1%^2) | -0,2480 | | | | | | | | | |
| Waga użyteczności po przeszczepie płuc | 0,81 | Whiting 2014 (agregacja danych z badania Anyanwu 2001) | | | | | | | | |

| Parametr | Wartość | Źródło |
|---|--|---|
| Wpływ zaostżenia na wagi użyteczności | -0,0263 | STRIVE (Solem 2014, Solem 2016): EQ-5D, normy europejskie |
| Liczba dni zaostżenia | 26,38 | STRIVE (Solem 2014, Solem 2016) |
| Wejściowy wiek w latach | 28,89 | NMA Elborn 2016b |
| Odsetek kobiet | 44,7% | agregacja danych z badań E born 2015, Flume 2016, Geller 2011 |
| Koszt przeszczepu i opieki po przez 30 dni ; koszt opieki po przeszczepie | 325 933 PLN; 0 PLN | Założenie, Katalog świadczeń wysokospecjalistycznych. Załącznik nr 4 do zarządzenie Nr 77/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. |
| Roczny koszt diagnostyki w analizowanym programie | 711,15 PLN (świadczenia towarzyszące realizacji programu (diagnostyka, pobyt) nie zwiększają kosztu opieki nad pacjentem) | założenie, Katalog ryczałtów za diagnostykę. Załącznik nr 2 do zarządzenie Nr 100/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 sierpnia 2019 r. |
| Koszt świadczeń pobytowych w programie | 486,72 PLN (1. cykl); 108,16 PLN (kolejne cykle); świadczenia towarzyszące realizacji programu (diagnostyka, pobyt) nie zwiększają kosztu opieki nad pacjentem | założenie, Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe. Załącznik nr 1 do zarządzenie Nr 100/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 sierpnia 2019 r. |

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W niniejszym rozdziale opisano wyniki analizy kosztów użyteczności (CUA) przedstawione przez wnioskodawcę dla porównania Quinsair vs placebo oraz wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania Quinsair vs aztreonam.

Tabela 33. Wyniki analizy podstawowej (CUA) dla porównania Quinsair vs placebo.

| Parametr | Quinsair | Placebo | Quinsair | Placebo |
|----------------------------|----------|---------|----------|---------|
| | | | | |
| Perspektywa NFZ | | | | |
| Efekt [QALY] | | | | |
| Koszty całkowite [PLN] | | | | |
| Koszty leków [PLN] | | | | |
| ICUR [PLN/QALY] | | | | |
| Perspektywa wspólna | | | | |
| Efekt [QALY] | | | | |
| Koszty całkowite [PLN] | | | | |
| Koszty leków [PLN] | | | | |
| ICUR [PLN/QALY] | | | | |

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Quinsair we wnioskowanym wskazaniu w porównaniu z brakiem leczenia antybiotykami wziewnymi wiąże się

Tabela 34. Wyniki analizy podstawowej (CMA) dla porównania Quinsair z aztreonamem.

| Parametr | Quinsair | Aztreonam | Quinsair | Aztreonam |
|------------------------|----------|-----------|----------|-----------|
| | | | | |
| Perspektywa NFZ | | | | |
| Koszty całkowite [PLN] | | | | |
| Koszty leków [PLN] | | | | |
| Różnica [PLN] | | | | |
| Perspektywa wspólna | | | | |
| Koszty całkowite [PLN] | | | | |
| Koszty leków [PLN] | | | | |
| Różnica [PLN] | | | | |

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu Quinsair

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Obliczone przez wnioskodawcę wartości progowych cen zbytu netto (CZN), przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności, tj. 147 024 PLN/QALY przedstawiono w tabeli poniżej.

Wszystkie ceny progowe oszacowane w analizie podstawowej

Tabela 35. Wyniki analizy progowej Quinsair vs placebo

| Progowa CZN dla zrównania ICUR z progiem opłacalności | Quinsair [PLN] | |
|---|----------------|--|
| | | |
| Perspektywa płatnika publicznego | | |
| Perspektywa wspólna | | |

W związku z brakiem wykazania przewagi terapii lekiem Quinsair nad aztreonamem w randomizowanym badaniu klinicznym wnioskodawca przedstawił oszacowania ceny leku Quinsair **wg zapisów art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji** względem aztreonamu. Należy jednak zwrócić uwagę, że aztreonam w ostatnich latach podlegał refundacji jedynie w ramach importu docelowego, w związku z czym jego dostępność dla pacjentów jest ograniczona. Koszt aztreonamu przyjęto na podstawie danych MZ z lat 2017-2018.

Wartość CZN, przy której koszt stosowania leku Quinsair nie jest wyższy od kosztu stosowania aztreonamu przedstawiono w tabeli poniżej. Oszacowane ceny są od ceny wnioskowanej.

Tabela 36. Ceny zbytu netto wynikające z art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji – oszacowanie względem kosztów aztreonamu

| Perspektywa (wariant) | CZN wg art 13 Ustawy o refundacji |
|-----------------------|-----------------------------------|
| | |
| | |
| | |
| | |

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Deterministyczna analiza wrażliwości

Wnioskodawca w ramach 88 alternatywnych scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości testował zmiany wartości dla kluczowych parametrów modelu AE. Scenariusze te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 37. Parametry testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (AE wnioskodawcy)

| Nr | Opis scenariusza analizy wrażliwości | |
|--------|---|---|
| DSA 00 | Analiza podstawowa | |
| DSA 01 | Stopy dyskontowe = 0% | |
| DSA 02 | Cena netto aztreonamu | minimalna |
| DSA 03 | | maksymalna |
| DSA 04 | Wskaźnik adherencji | minimalna z RCT |
| DSA 05 | | maksymalna z RCT |
| DSA 06 | | 85% (bad. prospektywne) |
| DSA 07 | | 92% (2/dobę) i 88% (3/dobę) (bad. prospektywne) |
| DSA 08 | | 65% (bad. retrospektywne) |
| DSA 09 | | 60% (bad. retrospektywne) |
| DSA 10 | | 70% (bad. retrospektywne) |
| DSA 11 | Absolutna zmiana FEV1% między grupami pacjentów | 95% LCI |
| DSA 12 | | 95% UCI |
| DSA 13 | Vs. aztreonam: wszystkie nieistotne różnice uwzględnione | |
| DSA 14 | Dodatkowy wpływ wnioskowanej technologii na FEV1% (vs "placebo") po 24 tygodniach | +2,68 |
| DSA 15 | | -2,68 |
| DSA 16 | Wejściowa wartość FEV1% | 95% LCI |
| DSA 17 | | 95% UCI |
| DSA 18 | Roczna zmiana FEV1% - 95% CI | 95% LCI |
| DSA 19 | | 95% UCI |
| DSA 20 | Roczna zmiana FEV1% - źródło danych | Spadek FEV1%: Konstan i wsp. (2012) |
| DSA 21 | | Spadek FEV1%: Boer i wsp. (2014) |
| DSA 22 | | Spadek FEV1%: Vandenbranden i wsp. (2012) (do 22 lat) |

| Nr | Opis scenariusza analizy wrażliwości | |
|--------|--|--|
| DSA 23 | FEV1% przy kwalifikacji do przeszczepu | 95% LCI |
| DSA 24 | | 95% UCI |
| DSA 25 | | FEV1% 30 |
| DSA 26 | | FEV1% 40 |
| DSA 27 | Parametry oceny prawdopodobieństwa przeszczepu | 95% LCI |
| DSA 28 | | 95% UCI |
| DSA 29 | Ryzyko dyskontynuacji, Quinsair® | 95% LCI |
| DSA 30 | | 95% UCI |
| DSA 31 | OR dyskontynuacji, aztreonam vs Quinsair® | 95% LCI |
| DSA 32 | | 95% UCI |
| DSA 33 | Parametry redukcji liczby zaostrzeń | 95% LCI |
| DSA 34 | | 95% UCI |
| DSA 35 | % poważnych zaostrzeń - 95% CI | 95% LCI |
| DSA 36 | | 95% UCI |
| DSA 37 | % poważnych zaostrzeń - źródła | Bradley 2013 |
| DSA 38 | | STRIVE |
| DSA 39 | | TRAFFIC I TRANSPORT |
| DSA 40 | | HTA dla kolistymetatu sodu |
| DSA 41 | Parametry modelu Liou [105] (ryzyko zgonu) | 95% LCI |
| DSA 42 | | 95% UCI |
| DSA 43 | Zależne od FEV1% wagi użyteczności - źródła danych | Liniowe: STRIVE, EQ-5D normy UK, bez zaostrzeń |
| DSA 44 | | Liniowe: STRIVE: EQ-5D, normy europejskie, z zaostrzeniami |
| DSA 45 | | Liniowe: TRAFFIC i TRANSPORT; EQ-5D, normy UK |
| DSA 46 | | Stany kliniczne: Yi MS 2003: TTO, nieadiustowane |
| DSA 47 | | Stany kliniczne: Yi MS 2003: SG, nieadiustowane |
| DSA 48 | | Stany kliniczne: Yi MS 2003: HUI2, nieadiustowane |
| DSA 49 | | Stany kliniczne: STRIVE: EQ-5D |
| DSA 50 | | Stany kliniczne: TRAFFIC i TRANSPORT; EQ-5D |
| DSA 51 | | Stany kliniczne: EQ-5D |
| DSA 52 | | Stany kliniczne: mapowane SF-36 z badania do EQ-5D w |
| DSA 53 | Użyteczności: wyraz wolny | 95% LCI |
| DSA 54 | | 95% UCI |
| DSA 55 | Użyteczności: Beta1 (FEV1%) | 95% LCI |
| DSA 56 | | 95% UCI |
| DSA 57 | Użyteczności: Beta2 (FEV1%^2) | 95% LCI |
| DSA 58 | | 95% UCI |
| DSA 59 | Waga użyteczności po przeszczepie | 95% LCI |

| Nr | Opis scenariusza analizy wrażliwości | |
|--------|---|-------------------------------------|
| DSA 60 | | 95% UCI |
| DSA 61 | Użyteczność: zaostrenie - 95% CI | 95% LCI |
| DSA 62 | | 95% UCI |
| DSA 63 | Użyteczność: zaostrenie - źródło | Bradley 2013, surowe dane |
| DSA 64 | | Bradley 2010-2013, adjustowane dane |
| DSA 65 | | Badanie STRIVE |
| DSA 66 | | Badania TRAFFIC I TRANSPORT |
| DSA 67 | Liczba dni zaostrenia - 95% CI | 95% LCI |
| DSA 68 | | 95% UCI |
| DSA 69 | Liczba dni zaostrenia - źródła | Badania TRAFFIC I TRANSPORT |
| DSA 70 | | Badanie STRIVE |
| DSA 71 | | HTA dla kolistymetatu sodu |
| DSA 72 | Wejściowy wiek, odsetek kobiet - 95% CI | 95% LCI |
| DSA 73 | | 95% UCI |
| DSA 74 | Koszt opieki standardowej, dodatkowy koszt leczenia zaostreń | 95% LCI |
| DSA 75 | | 95% UCI |
| DSA 76 | Świadczenia towarzyszące realizacji programu (diagnostyka, pobyt) uwzględnione osobno (dodatkowy koszt) | |
| DSA 77 | Horyzont czasowy | 1 rok |
| DSA 78 | | 3 lata |
| DSA 79 | | 5 lat |
| DSA 80 | | 10 lat |
| DSA 81 | | 30 lat |
| DSA 82 | | 40 lat |
| DSA 83 | Wzrost FEV1% po antybiotyku nie wpływa na ryzyko zgonu | |
| DSA 84 | Redukcja liczby zaostreń po antybiotyku nie wpływa na ryzyko zgonu | |
| DSA 85 | Redukcja liczby zaostreń po antybiotyku nie wpływa na wagę użyteczności | |
| DSA 86 | Odsetek pacjentów wymagających zakupu sprzętu = 0% | |
| DSA 87 | Odsetek pacjentów wymagających zakupu sprzętu = 100% | |
| DSA 88 | Częstotliwość zakupu sprzętu: co 4 lata | |

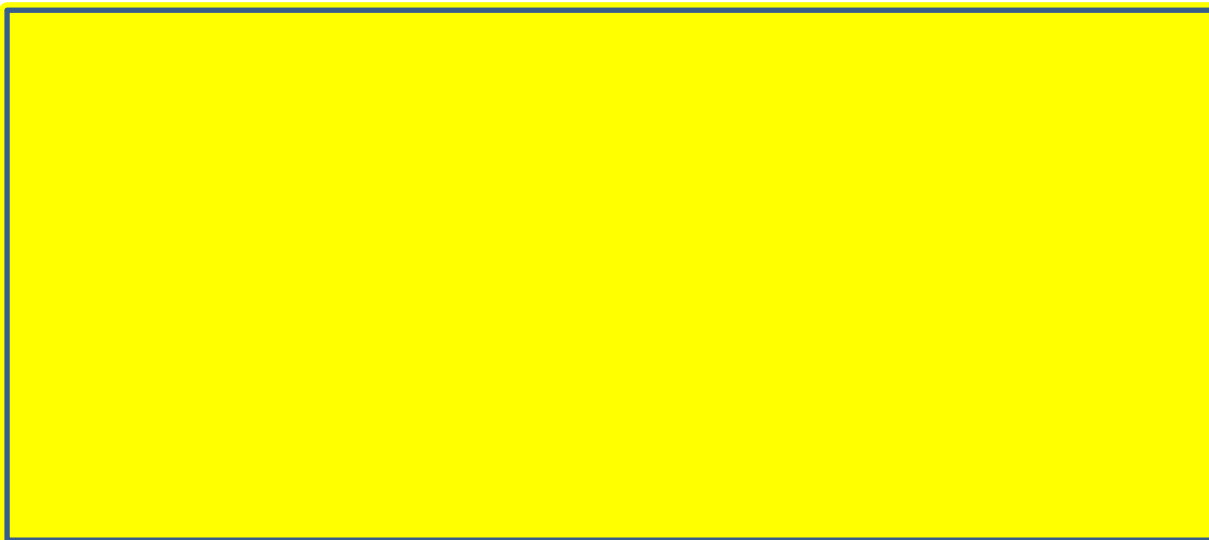
W żadnym z rozpatrywanych przypadków wartość ICUR nie spadła poniżej obowiązującego progu opłacalności, [redacted]. Wśród parametrów testowanych w jednokierunkowej analizie wrażliwości największy wpływ na ICUR miały:

- założenia dotyczące długości horyzontu czasowego analizy [redacted]
- [redacted] wnioskowanej technologii [redacted]
- wartości parametrów określających wpływ wnioskowanej technologii na częstotliwość występowania zaostreń [redacted]
- źródła danych określających zależne od FEV1% wagi użyteczności [redacted]

- założenia dotyczące korelacji redukcji liczby zaostrzeń wynikających ze stosowania wnioskowanej technologii z ryzykiem zgonu

Poniżej przedstawiono wykresy tornado dla kluczowych zmian parametrów analizy wrażliwości

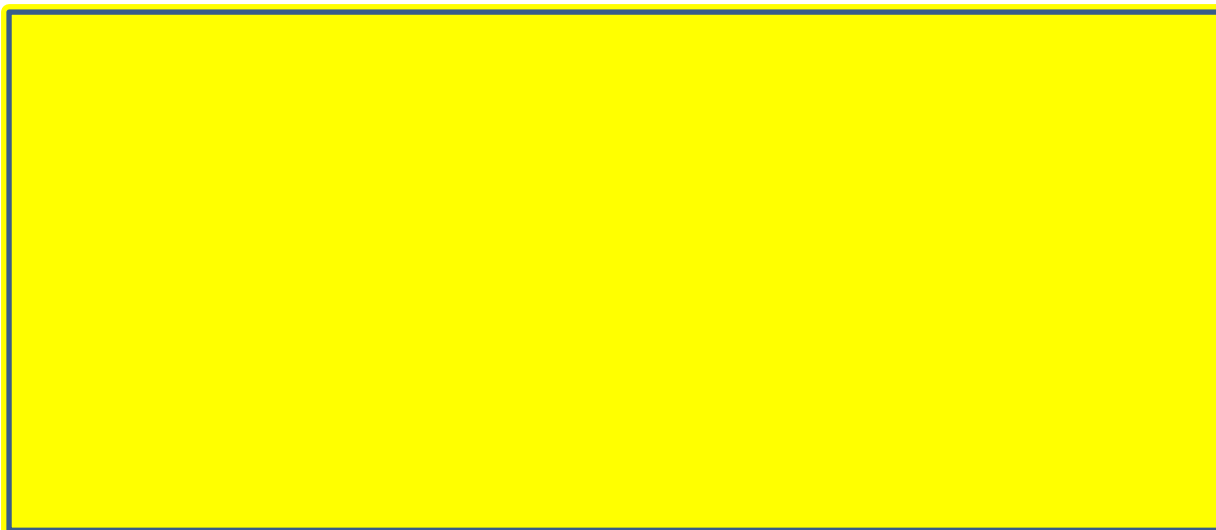
Rysunek 4. Wykres tornado dla porównania z „placebo”. ICER z perspektywy NFZ,



Rysunek 5. Wykres tornado dla porównania z „placebo”. ICER z perspektywy wspólnej,



Rysunek 6. Wykres tornado dla porównania z aztreonamem. Różnica w koszcie z perspektywy NFZ, 



Rysunek 7. Wykres tornado dla porównania z aztreonamem. Różnica w koszcie z perspektywy wspólnej, 

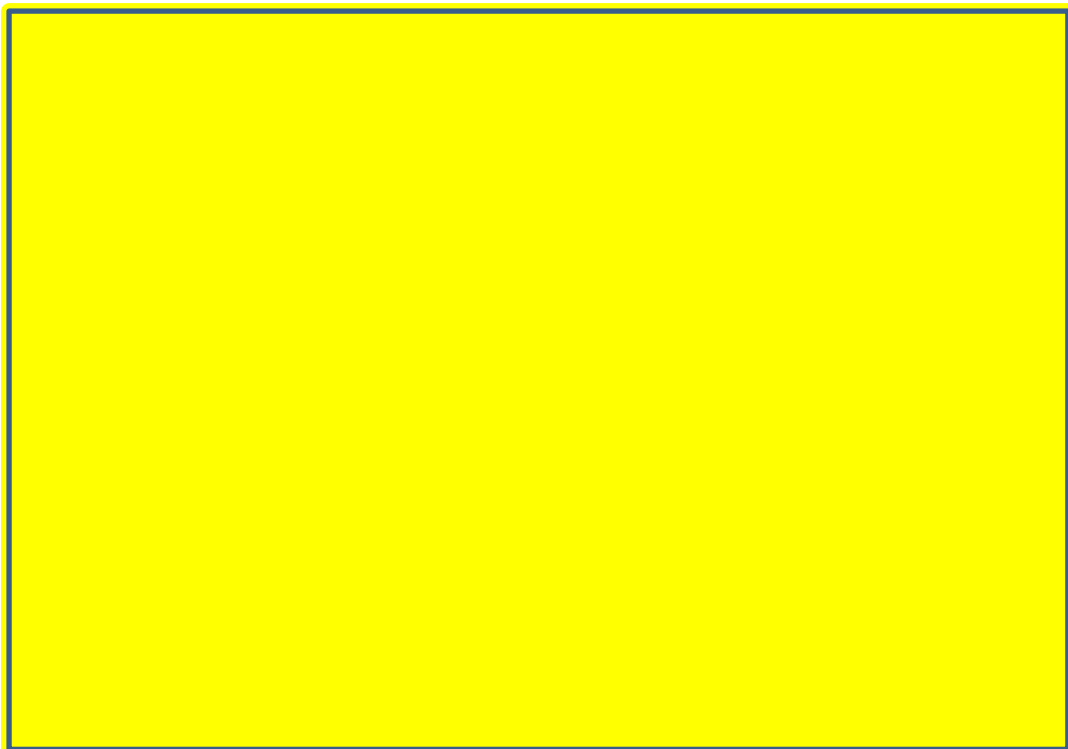


Szczegółowe wyniki jednokierunkowej i scenariuszowej analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 12.4 AE wnioskodawcy.

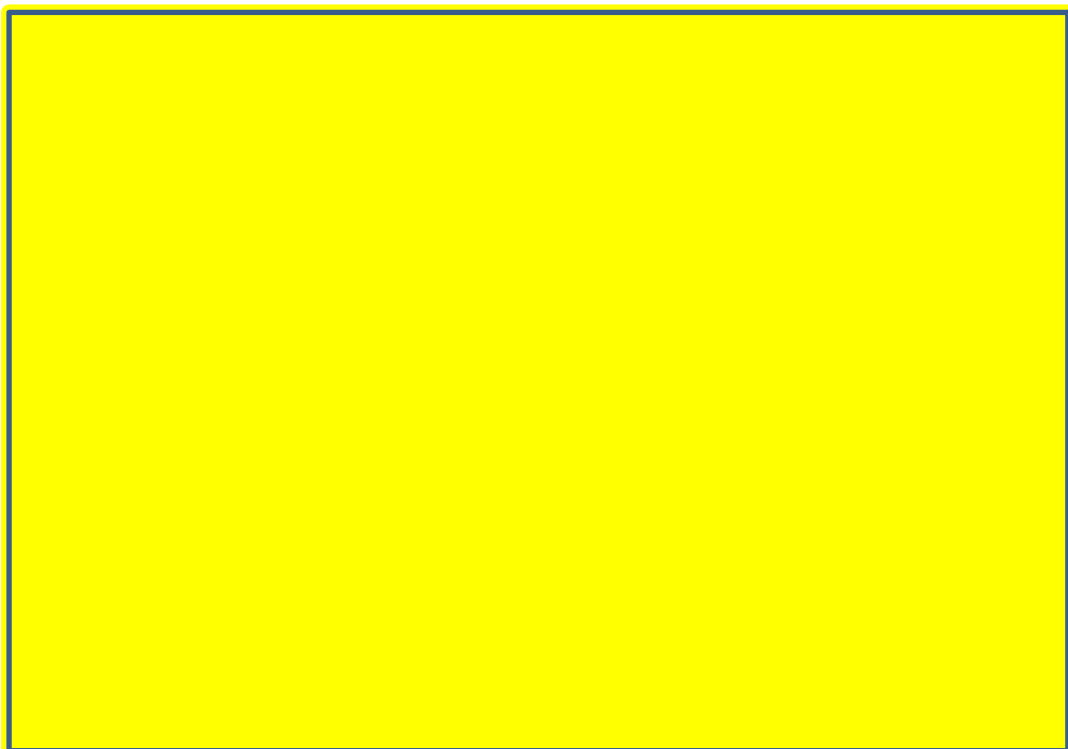
Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) w odniesieniu do uwzględnionych technologii opcjonalnych:

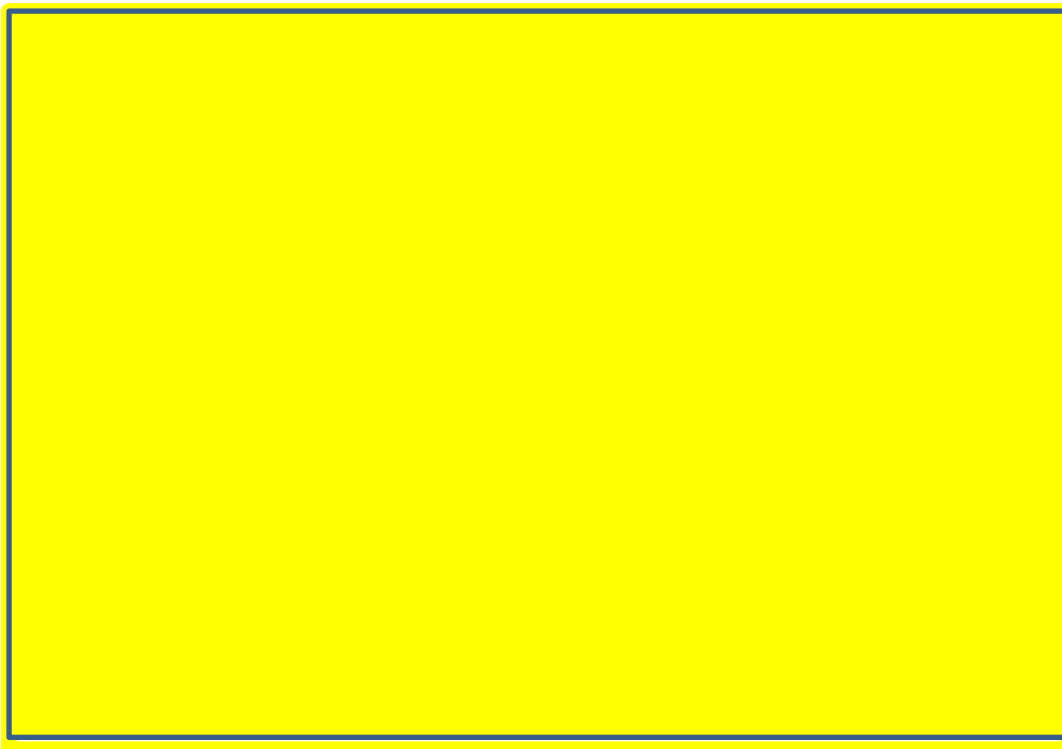
Rysunek 8. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Perspektywa NFZ; 



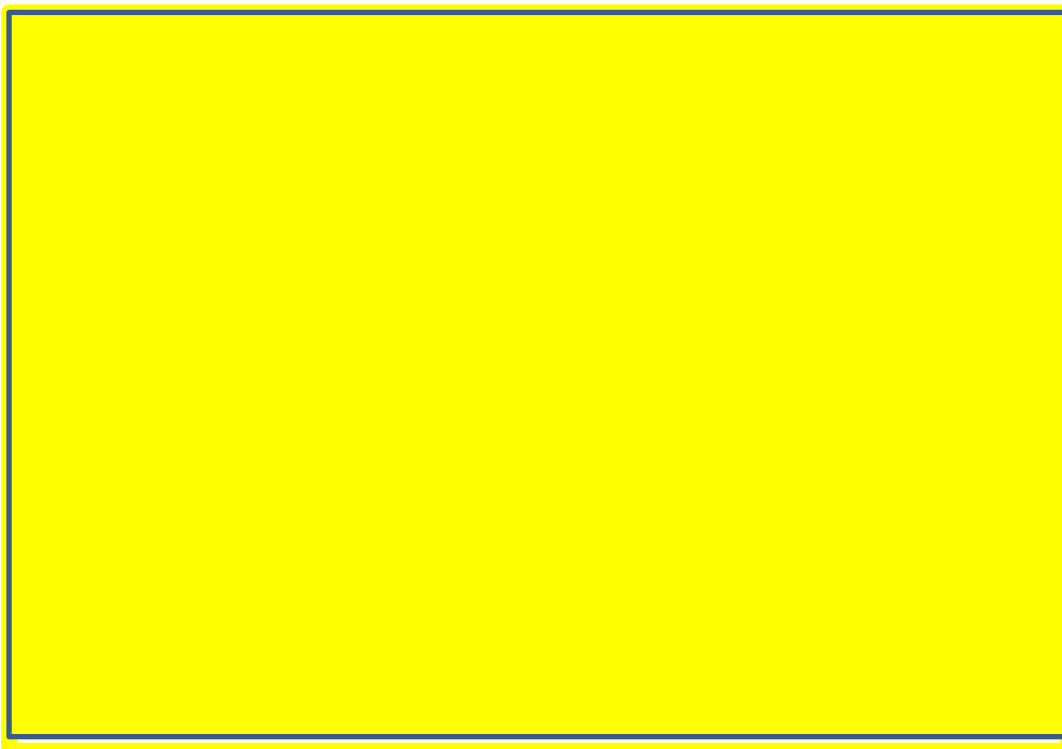
Rysunek 9. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Perspektywa wspólna; 



Rysunek 10. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Perspektywa NFZ; [redacted].



Rysunek 11. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Perspektywa wspólna; [redacted].



W analizie probabilistycznej wnioskodawcy wykazano, że prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii względem schematu „placebo” wynosi: [redacted].

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|---|
| Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)? | TAK | - |
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | Wnioskowana populacja dotyczy osób dorosłych natomiast do niektórych badań wykorzystanych w AKL wnioskodawcy włączano pacjentów poniżej 18 r. ż. (np. w badaniu MPEX-207 odsetek chorych do 18 roku życia stanowił finalnie około 16%). Niemniej jednak w 9/11 badań średni wiek włączonych chorych przekraczał 18 lat, co wskazuje na to, że uczestniczyli w nich w większości dorośli pacjenci. |
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | - |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem? | TAK | Wnioskowaną technologię porównano z brakiem leczenia za pomocą antybiotyków wziewnych oraz z aztreonamem. |
| Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? | TAK | Wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów ze względu na wynikającą z AKL przewagę kliniczną lewofloksacyny nad placebo. Należy jednak zwrócić uwagę, że wiarygodność wyników metaanalizy Elborn 2016b w kontekście rozpatrywanego problemu decyzyjnego jest niska. Dodatkowo wykonano analizę minimalizacji kosztów dla porównania wnioskowanej technologii z aztreonamem. |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego? | TAK | Przyjęto perspektywę NFZ oraz perspektywę wspólną (płatn ka publicznego oraz pacjenta). |
| Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny? | TAK/? | Należy zwrócić uwagę, że różnice między populacjami badań włączonych do metaanalizy Elborn 2016b mogą być znaczne, a wiarygodność jej wyników w kontekście rozpatrywanego problemu decyzyjnego niska. Szczegółowe omówienie ograniczeń przeprowadzonych porównań znajduje się w rozdz.4.1.3.2 AWA. |
| Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy? | TAK | Przyjęto 20-letni horyzont czasowy, który uznano za dożywotni. |
| Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy? | TAK | - |
| Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych? | TAK | Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych). |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo? | TAK | - |
| Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia? | TAK | Należy zwrócić uwagę, że źródłem przyjętych w modelu użyteczności jest badanie STRIVE, do którego włączano również pacjentów poniżej 18 r. ż. |
| Czy przeprowadzono analizy wrażliwości? | TAK | Przeprowadzono jednokierunkową i scenariuszową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. |

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Przedłożona analiza ekonomiczna dla porównania ocenianej technologii z brakiem leczenia wziewnymi antybiotykami (placebo, PLC) została wykonana techniką użyteczności kosztów. Dowody na skuteczność kliniczną leku Quinsair wnioskodawca zaczerpnął z metaanalizy Elborn 2016b. Należy wziąć pod uwagę, że różnice między populacjami badań włączonych do tej metaanalizy są znaczne, a co za tym idzie wiarygodność jej wyników w kontekście rozpatrywanego problemu decyzyjnego niska. Dodatkowo wyniki badań dla technologii alternatywnej (brak stosowania antybiotyku wziewnego, odpowiadający placebo) pochodzą z badań przeprowadzonych w populacji odbiegającej charakterystyką od wnioskowanej. Różnice dotyczą historii wcześniejszej terapii antybiotykami wziewnymi, wieku pacjentów, jak również prawdopodobnie innych aspektów

charakterystyki chorych, wynikających z ram czasowych przeprowadzenia tych badań, co również wskazano w dokumencie EPAR Quinsair 2014.

Kluczowym ograniczeniem jest również brak długoterminowych danych dotyczących stosowania wnioskowanej technologii, co wymusza konieczność ekstrapolacji wyników zdrowotnych. Badania MPEX 204 i MPEX 207 porównujące Quinsair z PLC przeprowadzono w 4-tygodniowym okresie obserwacji, a dopiero włączenie do metaanalizy badania MPEX 209 (Quinsair vs tobramycyna), przeprowadzonego w 24-tyg. okresie obserwacji, pozwoliło potwierdzić dodatkowe efekty wnioskowanej technologii względem placebo w dłuższym okresie obserwacji. Analizując zależność horyzontu czasowego z wynikami analizy ekonomicznej, można zauważyć jego duży wpływ, co sugeruje, że znaczna część inkrementalnego efektu zdrowotnego generowana jest w okresie, dla którego brak jest danych klinicznych (bazowanie na estymacji danych), co ogranicza wiarygodność uzyskanych wyników. Dodatkowo brak jest danych długookresowych dotyczących utrzymywania się efektu terapeutycznego leku.

W ramach scenariusza podstawowego analizy wnioskodawca nie uwzględnił kosztu jednostki centralnej, koniecznej do prawidłowego działania nebulizatora, tłumacząc takie podejście faktem, iż „populację docelową stanowią pacjenci, którzy stosowali kolistynę i tobramycynę i nadal stosują (w ramach SoC) leki w nebulizacji, posiadają więc odpowiedni sprzęt medyczny”. Jednak na prośbę analityków Agencji w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz zakładającego zakup nowego sprzętu eFlow rapid przez pacjenta co 4 lata (koszt 3 200 zł).

Nie odnaleziono badania bezpośrednio porównującego wnioskowaną technologię ze stosowaniem aztreonamu, co również jest dużym ograniczeniem wyników AE przedstawionej przez wnioskodawcę. W związku z tym wnioskodawca przeprowadził porównanie Quinsair vs aztreonam techniką minimalizacji kosztów. Koszt aztreonamu zaczerpnięto z raportu AOTMiT z 2018 roku dla leku Orkambi (OT.4311.31.2018), gdzie przedstawiono dane MZ z lat 2017-2018. Dane te są spójne z danymi uzyskanymi obecnie z MZ, a cena aztreonamu (15 500 zł) zawiera się w przedziale testowanym przez wnioskodawcę w analizie.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Wartości użyteczności przyjęte w analizie określono na podstawie badania STRIVE, które dotyczyło również pacjentów w wieku poniżej 18 lat, podczas gdy model dotyczy pacjentów dorosłych. Należy zwrócić jednak uwagę że założenia dotyczące przyjętych wartości użyteczności były testowane w ramach analizy wrażliwości.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził ocenę spójności wewnętrznej i zewnętrznej modelu, a także ocenę zbieżności z innymi modelami ekonomicznymi w zakresie ocenianego problemu zdrowotnego. Nie stwierdzono nieprawidłowości w funkcjonowaniu modelu.

Wnioskodawca w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych odnalazł 5 badań ekonomicznych dotyczących ocenianej technologii i 3 streszczenia oceny analiz ekonomicznych przedkładanych zagranicznym agencjom HTA. Wszystkie badania opisywały ten sam model centralny porównujący stosowanie wnioskowanej technologii z aztreonamem. Wyniki opublikowanych analiz ekonomicznych wskazywały, że stosowanie wnioskowanej technologii wiązało się:

- z takimi samymi efektami klinicznymi jak stosowanie aztreonamu lub ze wzrostem liczby QALY względem aztreonamu wynoszącym od 0,117 w horyzoncie 3-letnim do 0,934 w horyzoncie dożywotnim;
- z niższym kosztem niż stosowanie aztreonamu (Belgia, Szwecja, Szkocja, Walia) lub nieznacznie wyższym kosztem od stosowania aztreonamu (Kanada).

Szczegółowy opis oceny spójności wewnętrznej i zewnętrznej znajduje się w rozdz. 6 AE wnioskodawcy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej oraz danych wejściowych do modelu wnioskodawcy nie wykazała ograniczeń lub błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził analizę opłacalności stosowania lewofloksacyny w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną. Analizę wykonano techniką użyteczności kosztów (CUA) w porównaniu z brakiem leczenia wziewnymi antybiotykami (placebo) oraz techniką minimalizacji kosztów (CMA) w porównaniu z leczeniem aztreonamem. Należy jednak wziąć pod uwagę, że aztreonam w ostatnich latach podlegał refundacji jedynie w ramach importu docelowego, w związku z czym jego dostępność dla pacjentów jest ograniczona.

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazują, że stosowanie produktu leczniczego Quinsair we wnioskowanym wskazaniu w porównaniu z brakiem leczenia antybiotykami wziewnymi wiąże się

[redacted] . Wszystkie ceny progowe oszacowane w analizie podstawowej [redacted]

Wg oszacowań wnioskodawcy stosowanie produktu Quinsair [redacted]

[redacted] Oszacowane ceny, przy których koszt stosowania leku Quinsair nie jest wyższy od kosztu stosowania aztreonamu, są [redacted] od ceny wnioskowanej.

[redacted] Wyniki analizy probabilistycznej wnioskodawcy wykazały, że prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii względem schematu „placebo” wynosi: [redacted]

Analizy AOTMiT nie zgłaszają zastrzeżeń do ogólnej struktury modelu i do przyjętych w AE komparatorów. Wątpliwości budzi natomiast jakość dowodów na skuteczność kliniczną leku Quinsair przyjętych z metaanalizy Elborn 2016b. Należy wziąć pod uwagę, że różnice między populacjami badań włączonych do metaanalizy są znaczne, a co za tym idzie wiarygodność jej wyników w kontekście rozpatrywanego problemu decyzyjnego niska. Dodatkowo wyniki badań dla technologii alternatywnej (brak stosowania antybiotyku wziewnego, odpowiadający placebo) pochodzą z badań przeprowadzonych w populacji odbiegającej charakterystyką od wnioskowanej.

Poważnym ograniczeniem jest również brak długoterminowych danych dotyczących stosowania wnioskowanej technologii, co wymusza konieczność ekstrapolacji wyników zdrowotnych. Badania MPEX 204 i MPEX 207 porównujące Quinsair z PLC przeprowadzono w 4-tygodniowym okresie obserwacji, a dopiero włączenie do metaanalizy badania MPEX 209 (Quinsair vs tobramycyna), przeprowadzonego w 24-tyg. okresie obserwacji, pozwoliło potwierdzić dodatkowe efekty wnioskowanej technologii względem placebo w dłuższym okresie obserwacji. Analizując zależność horyzontu czasowego z wynikami analizy ekonomicznej, można zauważyć jego duży wpływ, co sugeruje, że znaczna część inkrementalnego efektu zdrowotnego generowana jest w okresie, dla którego brak jest danych klinicznych (bazowanie na estymacji danych), co ogranicza wiarygodność uzyskanych wyników. Wnioskodawca podkreślił jednak, że wnioskowane wskazanie dotyczy bardzo małej populacji i obecnie nie istnieją nowsze dane, niż uwzględnione w przeglądzie systematycznym Elborn 2016b, pozwalające na przeprowadzenie choćby porównania pośredniego pomiędzy zastosowaniem lewofloksacyny a placebo w dłuższym okresie obserwacji.

Nie odnaleziono również badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię ze stosowaniem aztreonamu, co także wpływa na niepewność wyników analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) było oszacowanie nakładów ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z finansowaniem produktu leczniczego Quinsair we wnioskowanym wskazaniu w ramach nowoutworzonego programu lekowego.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. Perspektywę wspólną uwzględniono pomimo planowanego finansowania ocenianej technologii w ramach programu lekowego, ponieważ w ramach analizy ekonomicznej wykazano całkowite koszty inkrementalne w horyzoncie życia pacjenta wyższe o ok. 11% przy przyjęciu perspektywy wspólnej w analizie podstawowej.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, rozpoczynający się w styczniu 2021 roku.

Kluczowe założenia

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawcy rozpatrywano dwa scenariusze:

- istniejący – zakładający brak refundacji produktu leczniczego Quinsair. W tym scenariuszu założono, że refundowaną opcją terapeutyczną jest aztreonam sprowadzany w ramach procedury importu docelowego oraz opieka standardowa nieuwzględniająca wziewnych antybiotyków (BSC, ang. *best supportive care*);
- nowy – uwzględniający wydanie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Quinsair. Przyjęto, że Quinsair będzie stopniowo zdobywał udziały wśród pacjentów, zastępując aztreonam i BSC aż do osiągnięcia stanu równowagi rynkowej.

Uwzględnione w analizie dane kosztowe przedstawiono w rozdz. 6.1.2 AWA – Dane wejściowe do modelu.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzech wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym) oraz minimalnym i maksymalnym. Warianty skrajne wyznaczono na podstawie skrajnych wielkości oszacowanej populacji. Dodatkowo przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w której testowano wpływ na wyniki analizy przyjęcia alternatywnych wartości parametrów kosztowych, klinicznych, populacyjnych i dotyczących udziałów w rynku.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskowany program lekowy dotyczy dorosłych pacjentów z przewlekłymi zakażeniami *P. aeruginosa* w przebiegu mukowiscydozy, po niepowodzeniu leczenia kolistyną i tobramycyną. Wielkość populacji oszacowano wychodząc od liczby pacjentów leczonych tobramycyną (TOB) w programie lekowym B.27⁴. Do określenia liczebności tej grupy wnioskodawca wykorzystał dane NFZ za okres od 2012 r. do 2018 r., dokonując ekstrapolacji na lata 2019–2021. Następnie w oparciu o krajowe dane rejestrowe [redacted] określono liczbę pacjentów leczonych tobramycyną powyżej 18 r.ż. W kolejnym kroku oszacowano możliwe wykorzystanie

⁴ Udział w programie lekowym B.27 „Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E 84)” jest jedyną możliwością otrzymywania refundowanej tobramycyny na dzień publikacji opracowania. Jednym z głównych kryteriów włączenia do programu B.27 jest oporność na kolistynę lub udokumentowana nietolerancja, zatem należy uznać, że większość pacjentów leczonych lewofloksacyną w ramach wnioskowanego programu lekowego będzie wcześniej leczona w programie lekowym B.27 dla tobramycyny.

tobramycyny poza programem lekowym, powołując się na dane DGL NFZ [redacted]. Otrzymano w ten sposób szacunkową liczebność populacji w wieku powyżej 18 r.ż. leczonych tobramycyną w programie lekowym i poza nim. W celu uzyskania ostatecznej liczby pacjentów, którzy mogą kwalifikować się do wnioskowanego programu lekowego, wykorzystano dane z badań klinicznych dotyczące odsetka niepowodzeń w terapii TOB. Otrzymałą wielkość skorygowano [redacted]. W ten sposób ustalono, że populacja objęta wnioskowanym wskazaniem wynosi obecnie w Polsce [redacted].

Przyjmując założenia dotyczące przejęcia udziałów od technologii alternatywnych, tj. przejęcie 100% udziałów wśród nieleczonych aktywnie i 50% udziałów wśród leczonych aztreonamem [redacted], ustalono że w scenariuszu podstawowym wnioskodawcy produkt leczniczy Quinsair będzie stosowało [redacted].

Koszty

W analizie wyróżniono następujące różniące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- koszt stosowania wziewnej lewofloksacyny (Quinsair);
- koszt stosowania wziewnego aztreonamu;
- koszt dodatkowego sprzętu medycznego (jednostka centralna eFlow Rapid)⁵;
- koszt standardowej opieki nad pacjentem z mukowiscydozą;
- koszt leczenia zaostrzeń objawów płucnych;

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości uwzględniono koszt realizacji wnioskowanego programu lekowego i koszt przeszczepu płuc, obejmujący koszt procedury medycznej i opieki po przeszczepie. Wartości powyższych kategorii kosztowych są zgodne z przyjętymi w AE.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

| Populacja | I rok | II rok |
|--|------------|------------|
| Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (min-max) | [redacted] | [redacted] |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana | [redacted] | [redacted] |
| Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (min-max) | [redacted] | [redacted] |

Według oceny wnioskodawcy liczebność populacji docelowej rozpoczynającej leczenie wziewną lewofloksacyną w wariantcie podstawowym analizy wynosi [redacted].

Oszacowania przeprowadzone przez wnioskodawcę wskazują, że objęcie refundacją produktu Quinsair spowoduje [redacted].

Szczegółowe wyniki analizy podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej. Wyniki wariantów skrajnych zostały omówione w rozdz. 6.2.3.

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet – perspektywa płatnika publicznego, wariant podstawowy

| Kategoria kosztów | [redacted] | | [redacted] | |
|---------------------------------|------------|------------|------------|------------|
| | I rok | II rok | I rok | II rok |
| Scenariusz istniejący | | | | |
| Koszty wnioskowanego leku [PLN] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

⁵ Koszt naliczony u części pacjentów. Szersze omówienie kosztu dodatkowego sprzętu medycznego znajduje się w rozdziale poświęconym analizie ekonomicznej AWA.

| Kategoria kosztów | | | | |
|---------------------------------|-------|--------|-------|--------|
| | I rok | II rok | I rok | II rok |
| Koszty pozostałe [PLN] | | | | |
| Koszty sumaryczne [PLN] | | | | |
| Scenariusz nowy | | | | |
| Koszty wnioskowanego leku [PLN] | | | | |
| Koszty pozostałe [PLN] | | | | |
| Koszty sumaryczne [PLN] | | | | |
| Koszty inkrementalne | | | | |
| Koszty wnioskowanego leku [PLN] | | | | |
| Koszty pozostałe [PLN] | | | | |
| Koszty sumaryczne [PLN] | | | | |

6.2.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/Ind) | Komentarz oceniającego |
|--|-----------------------------|---|
| Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione? | ? | <p>Wątpliwości analityków AOTMiT budzi przyjęty przez wnioskodawcę odsetek niepowodzeń leczenia tobramycyną. W analizie podstawowej uwzględniono uśrednioną wartość na podstawie badań klinicznych i wynosi ona 6,5%. Jednocześnie ankietowany przez Agencję prof. Janusz Milanowski określił prawdopodobieństwo niepowodzenia lub nietolerancji TOB na poziomie 20–30%,</p> <p>Choć wnioskodawca testuje wpływ tego parametru na wyniki AWB, zdaniem analityków AOTMiT wartość uwzględniona w analizie podstawowej – a więc jako najbardziej prawdopodobna – jest zaniżona i skutkuje niedoszacowaniem wydatków płatnika związanych z wnioskowaną technologią.</p> <p>Ponadto analitycy Agencji zwracają uwagę na rozbieżność danych pozyskanych od NFZ i założonej przez wnioskodawcę liczebności populacji objętej programem lekowym B.27, z którego pacjenci mieliby być włączani do wnioskowanego programu lekowego w razie niepowodzenia leczenia tobramycyną. Szerzej omówiono tę kwestię poniżej, w komentarzu do spójności z danymi NFZ.</p> |
| Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego? | TAK | – |
| Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku? | TAK | – |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione? | TAK | – |
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej? | TAK | – |

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|---|----------------------------|--|
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ? | NIE | |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku? | ? | |
| Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji? | TAK | Zgodnie z zapisami art. 14 ustawy o refundacji leki finansowane w ramach programów lekowych są dostępne dla świadczeniobiorcy bezpłatnie. |
| Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione? | TAK | Uzasadnienie uznano za wystarczające. |
| Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań? | TAK | Wnioskodawca przeprowadził analizę w trzech wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym oraz dodatkowo deterministyczną analizę wrażliwości. |

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.2.2. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy AOTMiT nie zgłaszają zastrzeżeń co do konstrukcji i funkcjonowania modelu, natomiast wątpliwości będą dane wejściowe wykorzystane do obliczeń.

Do oszacowania liczebności docelowej populacji potrzebne było określenie odsetka osób dorosłych wśród leczonych tobramycyną w programie lekowym B.27.

Warto zauważyć, że udział dorosłych pacjentów w grupie chorych na mukowiscydozę systematycznie wzrasta w analizowanym okresie, co może w przyszłości przełożyć się na powiększenie docelowej populacji.

Aby ocenić w kolejnym kroku, ilu pacjentów będzie przechodziło z programu lekowego B.27 do wnioskowanego na skutek nieskutecznej terapii tobramycyną, wykorzystano dane nt. prawdopodobieństwa niepowodzenia leczenia TOB w badaniach klinicznych. Wnioskodawca zwraca uwagę, że brak polskich danych w tym zakresie jest ograniczeniem analizy. Zdaniem AOTMiT należy dodatkowo podkreślić rozbieżność pomiędzy danymi

z zagranicznych badań klinicznych

Wpływ obu diskutowanych parametrów na wyniki analizy jest testowany przez wnioskodawcę w analizie wrażliwości.

6.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Poniżej przedstawiono wyniki skrajnych wariantów analizy podstawowej. Wariant minimalny oraz maksymalny oszacowano przyjmując graniczne wartości z obliczonego zakresu liczebności populacji. Osiągnięta w ten sposób wielkość docelowej populacji to

Wyniki obliczeń przedstawia kolejna tabela.

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet – warianty podstawowy, minimalny i maksymalny

| Wariant | Koszty inkrementalne [PLN] – perspektywa NFZ | | | |
|------------|--|--------|-------|--------|
| | | | | |
| | I rok | II rok | I rok | II rok |
| Podstawowy | | | | |
| Minimalny | | | | |
| Maksymalny | | | | |

Ponadto przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano wpływ na wyniki analizy przyjęcia alternatywnych założeń dotyczących wartości parametrów kosztowych, klinicznych, populacyjnych i dotyczących udziałów w rynku. Łącznie wnioskodawca zaproponował 68 scenariuszy analizy wrażliwości. Szczegółowe omówienie założeń oraz wyniki znajdują się w rozdziale 3.3 AWB wnioskodawcy.

6.2.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń lub błędów, które w istotny sposób mogłyby wpływać na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Ponadto w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości wnioskodawca testował wpływ kluczowych parametrów na wyniki analizy. W tej sytuacji analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.3. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Quinsair (lewofloksacyna)

Według wnioskodawcy, leczeniem wziewną lewofloksacyną zostaną objęci wszyscy pacjenci kwalifikujący się do proponowanego programu lekowego, którzy nie otrzymują obecnie żadnego antybiotyku wziewnego oraz połowa pacjentów leczonych aztreonamem.

Z uwagi na rzadki charakter przedmiotowego stanu zdrowotnego i niewielką grupę docelową, niepewność związana z oszacowaniem populacji przekłada się na duże wahania wyników analizy (przyjęcie maksymalnego założenia o wielkości populacji powoduje wzrost wyników analizy o [REDAKTED])

Główne zastrzeżenia AOTMiT dotyczą przyjętego odsetka niepowodzeń leczenia tobramycyną. [REDAKTED]

[REDAKTED] Warto podkreślić, że niepowodzenie leczenia TOB stanowi podstawowe kryterium kwalifikacji do proponowanego programu lekowego, zatem jest to parametr o kluczowym znaczeniu dla wyników AWB. Choć wnioskodawca testuje wpływ tego parametru, zdaniem analityków Agencji wartość uznana za najbardziej prawdopodobną jest zaniżona, co skutkuje niedoszacowaniem wydatków NFZ w wariancie podstawowym.


Zidentyfikowano również niepewność w zakresie oszacowania udziału osób dorosłych w grupie docelowo stosującej wziewną lewofloksacynę. Dane pozyskane przez AOTMiT tym zakresie [REDAKTED]

[REDAKTED] Dodatkowo należy zauważyć, że udział dorosłych wśród chorych na mukowiscydozę systematycznie wzrasta w analizowanym okresie, co może w przyszłości przełożyć się na powiększenie docelowej populacji.

Kwestią, na którą warto zwrócić uwagę jest zapis w programie lekowym B.27 dla tobramycyny o kontynuacji leczenia w zależności od odnoszonych korzyści⁶. Ocena korzyści z leczenia jest w tej sytuacji subiektywna, a jak wynika z opinii przekazanej przez prof. Milanowskiego, część pacjentów jest leczona w programie pomimo nieoptymalnej skuteczności. Przyczyną tego może być brak alternatywnej opcji terapeutycznej. W obliczu dostępu do nowego leku, lekarze prowadzący mogą szybciej przerywać leczenie TOB – gdy jest ono nieoptymalne – i ordynować wziewną lewofloksacynę. Może to dodatkowo powiększać grono stosujących produkt leczniczy Quinsair, a tym samym wydatki ponoszone przez płatnika publicznego.

⁶ Zapis w punkcie określającym czas leczenia w programie brzmi: *Leczenie należy kontynuować cyklicznie dopóki świadczeniobiorca odnosi korzyści z włączenia tobramycyny do schematu leczenia.*

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie przedstawione przez wnioskodawcę zawiera dwie propozycje uwolnienia dodatkowych środków z budżetu na refundację. 

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązania pozwalają – każde z osobna i łącznie – na wygenerowanie oszczędności pokrywających dodatkowe wydatki płatnika publicznego w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Quinsair we wszystkich wariantach rozpatrywanych w ramach AWB.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspert ankietowany przez Agencję nie zgłosił zastrzeżeń do zapisów programu lekowego.

Analicy Agencji zwrócili uwagę, że kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego nie wspominają o mukowiscydozie, natomiast w zapisach odnośnie monitorowania należałoby sprecyzować jakie badania należy wykonywać.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Quinsair (lewofloksacyna) we wskazaniu: leczenie przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *P. aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja lub brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej po kolistynie i tobramycynie, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 24.07.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „levofloxacin” oraz „Quinsair”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 warunkowe rekomendacje pozytywne (AWMSG 2016, CADTH 2016, SMC 2016) oraz 1 rekomendację pozytywną po negocjacjach cenowych (NCPE 2016).

W rekomendacjach zwracano uwagę głównie na nie gorszą skuteczność względem wziewnej tobramycyny oraz przewagę nad placebo w poprawie funkcjonowania płuc. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 43. Rekomendacje refundacyjne dla lewofloksacyny w ocenianym wskazaniu

| Organizacja, rok (kraj/region) | Oceniany lek | Treść i uzasadnienie |
|--------------------------------|--------------|---|
| AWMSG 2016 (Walia) | Quinsair | Wydano pozytywną rekomendację warunkową dla lewofloksacyny stosowanej w leczeniu III linii przewlekłych zakażeń bakteryjnych wywołanych przez <i>P. aeruginosa</i> u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja lub brak odpowiedzi na leczenie tobramycyną w II linii. <u>Uzasadnienie:</u> Biorąc pod uwagę analizę przeprowadzoną przez All Wales Therapeutics and Toxicology Centre, uznano za zasadne finansowanie produktu Quinsair w populacji i wskazaniu wymienionych powyżej. Rekomendacja dotyczy wyłącznie okoliczności, w których cena produktu Quinsair jest zgodna z zawartym porozumieniem lub niższa. |
| CADTH 2016 (Kanada) | | Wydano pozytywną rekomendację warunkową dla lewofloksacyny w leczeniu przewlekłych zakażeń <i>P. aeruginosa</i> u chorych ≥ 18 r.ż. z mukowiscydozą. Rekomendacja dotyczy wziewnej lewofloksacyny w monoterapii, także z wyłączeniem naprzemiennej cyklicznej terapii. Warunkiem pozytywnej rekomendacji jest utrzymanie ceny nie wyższej niż cena najtańszego zalecanego wziewnego antybiotyku w tym wskazaniu. <u>Uzasadnienie:</u> W badaniu RCT wziewna lewofloksacyna okazała się nie gorsza niż wziewna tobramycyna w zakresie poprawy ppFEV ₁ , a badania kontrolowane placebo wskazały na wyższą skuteczność lewofloksacyny w tym zakresie. Jednocześnie stwierdzono, że wziewna lewofloksacyna nie jest kosztowo efektywna w porównaniu z wziewną tobramycyną, a porównanie względem aztreonamu nie jest możliwe z uwagi na niepewność w porównaniu skuteczności tych antybiotyków. |
| NCPE 2016 (Irlandia) | | Wydano pozytywną decyzję refundacyjną dla produktu leczniczego Quinsair wskazanego w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>P. aeruginosa</i> u dorosłych z mukowiscydozą. Wstępna ocena wykazała konieczność przeprowadzenia pełnej ewaluacji, która zakończyła się pozytywną decyzją po poufnych negocjacjach cenowych. Argumenty decyzji nie są znane. |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Oceniany lek | Treść i uzasadnienie |
|--------------------------------|--------------|---|
| SMC 2016 (Szkocja) | | <p>Wydano pozytywną rekomendację warunkową dla lewofloksacyny stosowanej w leczeniu III linii przewlekłych zakażeń bakteryjnych wywołanych przez <i>P. aeruginosa</i> u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja lub brak odpowiedzi na leczenie tobramycyną w II linii.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W badaniu RCT III fazy wykazano, że lewofloksacyna nie jest gorsza od tobramycyny biorąc pod uwagę wpływ na wydolność płuc mierzoną ppFEV₁. Przy formułowaniu rekomendacji wzięto pod uwagę porozumienie cenowe, które wpływa na konkurencyjność wziętej lewofloksacyny. Rekomendacja jest ważna o ile porozumienie to będzie utrzymane lub lek będzie dostępny w cenie nie wyższej niż zawarta w porozumieniu.</p> |

Skróty: AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics; SMC – Scottish Medicines Consortium; ppFEV₁ – procentowa przewidywana wymuszona objętość wydechu w pierwszej sekundzie

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 22 kwietnia 2020 r., znak PLR.4600.1901.2019.20.PB, (data wpływu do AOTMiT 22 kwietnia 2020 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Quinsair (levofloxacinum), roztwór do nebulizacji, 240 mg, 56 amp., kod EAN: 08025153003014,

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 4 sierpnia 2020 r., znak OT.4331.19.2020.JW.8. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień.

W dniu 24.08.2020 r. zostały przekazane Agencji uzupełnienia wnioskodawcy.

Problem zdrowotny

Mukowiscydoza (zwłóknienie torbielowate – cystic fibrosis; CF) jest ogólnoustrojową, nieuleczalną chorobą przewlekłą o postępującym przebiegu, dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Choroba wynika z zaburzenia wydzielania gruczołów zewnątrzwydzielniczych i dotyczy głównie układów oddechowego i pokarmowego.

W układzie oddechowym w efekcie zaburzeń funkcji białka CFTR dochodzi do zmniejszenia warstwy żółtej płynu okolorzęsowego, zmiany jego właściwości fizykochemicznych, osłabienia ruchu rzęsek i upośledzenia mechanizmów oczyszczania śluzowo-rzęskowego. Kumulacja gęstej i lepkiej wydzieliny prowadzi do upośledzenia drożności, przewlekłego stanu zapalnego i destrukcji przewodów wyprowadzających gruczołów zewnątrzwydzielniczych.

Patogenem na który chorzy na mukowiscydozę narażeni są najczęściej jest *Pseudomonas aeruginosa*, gram ujemna bakteria. *P. aeruginosa* w płucach chorego na mukowiscydozę tworzy biofilm, który jest przyczyną przewlekłych, trudnych do leczenia zakażeń.

Szacuje się, że w Polsce żyje blisko 2400 chorych na mukowiscydozę. W Polsce mediana wieku w chwili zgonu na CF wynosi blisko 24 lata. Zakażenie *P. aeruginosa* dotyczy ok. 60%-80% chorych, w tym 80% dorosłych. Spośród zakażonych *P. aeruginosa* około 2% jest zakażonych pałeczką odporną na kolistyny.

Najczęstszą przyczyną zgonu (>90%) jest niewydolność oddechowa, przez to wskaźniki czynnościowe układu oddechowego (zwłaszcza FEV₁) mają największą wartość rokowniczą. Rokowanie pogarsza przewlekła kolonizacja *P. aeruginosa* lub MRSA, zakażenie *B. cepacia*, nadreaktywność oskrzeli, cukrzyca, wystąpienie krwioplucia lub odmy, niski status społeczno-ekonomiczny.

Alternatywne technologie medyczne

Głównymi komparatorami w analizie są technologie medyczne, które z największym prawdopodobieństwem zostaną zastąpione przez produkt Quinsair w razie objęcia go refundacją: aztreonam oraz brak antybiotykoterapii wziewnej (placebo). Wymieniona przez amerykańskie wytyczne azytromycyna została odrzucona z uwagi na rodzaj działania i jej stosowanie wspomagające, równoległe do antybiotykoterapii wziewnej.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Przedstawione w analizie klinicznej dowody dotyczące oceny skuteczności i zastosowania lewofloksacyny pochodziły z dwóch randomizowanych badań klinicznych II fazy: MPEX-207 i MPEX-204. Badania oceniały efekty stosowania lewofloksacyny w bezpośrednim porównaniu z placebo, przeprowadzone w populacji pacjentów z mukowiscydozą i przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa*.

Zaznaczyć należy, iż w badaniu MPEX-204 - wyróżniono 3 grupy stosujące różne dawki lewofloksacyny. W zakresie analizy skuteczności wyniki grup, w których dawkowanie było niezgodne z dawkowaniem zawartym w ChPL Quinsair i proponowanym programie lekowym nie zostało uwzględnione w analizie. Dane na temat bezpieczeństwa obejmowały wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę zaplanowanego leczenia (brak podziału na grupy w zależności od stosowanej dawki).

Ocenę jakości życia w badaniach MPEX-207 oraz MPEX-204 przeprowadzono za pomocą kwestionariusza CFQ-R (części dotyczącej objawów ze strony układu oddechowego). Analiza wykazała, że stosowanie

lewofloksacyny w dawce 240 mg/2x dobę w porównaniu z placebo wiąże się z brakiem istotnej statystycznie różnicy ($p > 0,05$) w zakresie objawów ze strony układu oddechowego na podstawie wyników kwestionariusza CFQ-R, w okresie leczenia wynoszącym 28 dni.

Czas do wystąpienia zaostrzenia objawów płucnych był głównym punktem końcowym ocenianym tylko w badaniu MPEX-207. W badaniu MPEX-207 nie osiągnięto istotnej statystycznie różnicy w zakresie ww. punktu końcowego między grupą badaną a kontrolną. Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w zakresie ryzyka wystąpienia zaostrzenia objawów płucnych niespełniających zmodyfikowanych kryteriów Fuchsa, ale dotyczących chorych, którzy otrzymali dodatkową terapię antypseudomonalną 14 dni przed lub po stwierdzeniu zaostrzenia pomiędzy grupą badaną, a grupą kontrolną stosującą placebo (RR: 0,59 [95% CI 0,38; 0,92], $p = 0,021$).

W badaniu MPEX-207 istotna różnica w zakresie zmiany FEV1 pomiędzy grupami utrzymywała się do 28 dnia leczenia. Stosowanie lewofloksacyny w dawce 240 mg/2x dobę w porównaniu z placebo, wiąże się z istotną statystycznie ($p < 0,05$) poprawą względnej wartości FEV1%, w okresie leczenia wynoszącym 28 dni. W badaniu MPEX-204 wykazano, że stosowanie lewofloksacyny w dawce 240 mg/2x dobę w porównaniu z placebo, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym o 266% prawdopodobieństwem uzyskania poprawy wartości FEV1 o co najmniej 10%, w okresie leczenia wynoszącym 28 dni.

Zarówno analiza przeprowadzona w badaniu MPEX-207, jak i w badaniu MPEX-204 wykazała, że stosowanie lewofloksacyny w dawce 240 mg/2x dobę w populacji pacjentów z przewlekłym zakażeniem *P. aeruginosa*, wiąże się z istotną statystycznie ($p < 0,05$) niższą zmianą stężenia *Pseudomonas aeruginosa* w płwocinie po 28 dniach terapii w porównaniu z placebo.

Do analizy włączono również dwa badania o niższej wiarygodności: prospektywne badanie obserwacyjne Schwarz 2017 oraz jednoramienne, eksperymentalne badanie Elborn 2016a, stanowiące przedłużoną fazę badania RCT porównującego lewofloksacynę i tobramycynę.

Pacjenci przyjmujący lewofloksacynę w dawce 240 mg/2x dobę doświadczyli poprawy jakości życia związanej z objawami ze strony układu oddechowego w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Analiza przeprowadzona w ramach badania Schwarz 2017 wykazała, że stosowanie lewofloksacyny wiąże się z istotną statystycznie ($p < 0,05$) poprawą funkcji płuc, mierzoną wzrostem FEV1% względem wartości początkowej

Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio stosowanie lewofloksacyny i aztreonamu w populacji dorosłych pacjentów z mukowiscydozą i przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa* wnioskodawca włączył do AKL przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową Elborn 2016b.

Nie zaobserwowano istotnie statystycznych różnic między stosowaniem lewofloksacyny w dawce 240 mg/2x dobę w zakresie redukcji nasilenia objawów ze strony układu oddechowego po 4 tygodniach w porównaniu do placebo. Z powodu braku odpowiednich danych nie było możliwe przeprowadzenie porównania zmiany oceny jakości życia między lewofloksacyną a aztreonamem i placebo w 24-tygodniowym okresie obserwacji.

Wykazano istotną statystycznie różnicę w zmianie względnej wartości FEV1% po 24 tygodniach względem placebo na korzyść lewofloksacyny. Nie zaobserwowano natomiast istotnie statystycznych różnic w tym zakresie w porównaniu do aztreonamu. Wykazano istotnie statystyczną niższą różnicę w zakresie zmiany bezwzględnej wartości FEV1% po 24 tygodniach na korzyść lewofloksacyny względem placebo.

Ze względu na liczne ograniczenia dotyczące heterogeniczności badań włączonych do metaanalizy Elborn 2016b, jej wyniki należy traktować z ostrożnością.

Analiza bezpieczeństwa

Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych nastąpiło u 5 (2,3%) pacjentów z grupy przyjmującej lewofloksacynę i u 1 (0,9%) pacjenta z grupy kontrolnej przyjmującej placebo. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, w tym konieczność stosowania dodatkowych leków przeciwbakteryjnych z powodu zaostrzeń lub pogorszenia stanu zdrowia nastąpiło u 32 (14,6%) pacjentów z grupy przyjmującej lewofloksacynę.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należał kaszel (56,6% pacjentów z grupy badanej, 46,4% pacjentów z grupy kontrolnej), zwiększenie wydzielania płwociny (41,6% pacjentów z grupy badanej, 38,2% pacjentów z grupy kontrolnej) oraz zaburzenia smaku, które wystąpiły tylko u pacjentów w grupie badanej (35,2%).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazują, że stosowanie produktu leczniczego Quinsair we wnioskowanym wskazaniu w porównaniu z brakiem leczenia antybiotykami wziewnymi wiąże się

Wszystkie ceny

progowe oszacowane w analizie podstawowej

Wg oszacowań wnioskodawcy stosowanie produktu Quinsair

W związku z brakiem wykazania przewagi terapii lekiem Quinsair nad aztreonamem w randomizowanym badaniu klinicznym wnioskodawca przedstawił oszacowania ceny leku Quinsair **wg zapisów art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji** względem aztreonamu. Należy jednak zwrócić uwagę, że aztreonam w ostatnich latach podlegał refundacji jedynie w ramach importu docelowego, w związku z czym jego dostępność dla pacjentów jest ograniczona. Oszacowane ceny, przy których koszt stosowania leku Quinsair nie jest wyższy od kosztu stosowania aztreonamu, są od ceny wnioskowanej.

Wyniki analizy probabilistycznej wnioskodawcy wykazały, że prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii względem schematu „placebo” wynosi:

Wątpliwości analityków Agencji budzi jakość dowodów na skuteczność kliniczną leku Quinsair przyjętych z metaanalizy Elborn 2016b. Należy wziąć pod uwagę, że różnice między populacjami badań włączonych do metaanalizy są znaczne, a co za tym idzie wiarygodność jej wyników w kontekście rozpatrywanego problemu decyzyjnego niska. Dodatkowo wyniki badań dla technologii alternatywnej (brak stosowania antybiotyku wziewnego, odpowiadający placebo) pochodzą z badań przeprowadzonych w populacji odbiegającej charakterystyką od wnioskowanej. Poważnym ograniczeniem jest również brak długoterminowych danych dotyczących stosowania wnioskowanej technologii, co wymusza konieczność ekstrapolacji wyników zdrowotnych. Nie odnaleziono również badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię ze stosowaniem aztreonamu, co także wpływa na niepewność wyników analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet wykazała, że objęcie refundacją produktu leczniczego Quinsair spowoduje

Analitycy AOTMiT zidentyfikowali ograniczenia założeń wnioskodawcy dotyczących liczebności populacji, szczególnie w zakresie odsetka niepowodzeń leczenia tobramycyną i udziału osób dorosłych w grupie chorych na mukowiscydozę. Zdaniem analityków Agencji wartości uznane za najbardziej prawdopodobne są zaniżone, co skutkuje niedoszacowaniem wydatków NFZ w wariancie podstawowym.

W związku z dużą niepewnością związaną z oszacowaniem populacji, przyjęcie maksymalnego założenia o wielkości grupy docelowo stosującej Quinsair powoduje wzrost wyników analizy o

Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti ankietowani przez Agencję nie zgłosili zastrzeżeń do zapisów programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 warunkowe rekomendacje pozytywne (AWMSG 2016, CADTH 2016, SMC 2016) oraz 1 rekomendację pozytywną po negocjacjach cenowych (NCPE 2016). W rekomendacjach zwracano uwagę głównie na nie gorszą skuteczność względem wziewnej tobramycyny oraz przewagę nad placebo w poprawie funkcjonowania płuc.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|---|-----------------------------|--|
| <p>Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p> <p>W analizie wnioskodawcy jako koszt standardowej opieki (SoC) przyjęto koszt oparty na AWA dla leku Kalydeco (iwakafator) z 2015 roku (AOTMiT OT-4351-21/2015). Koszty leków uwzględnionych w ramach SoC w ww. analizie przyjęte były na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 22 października 2014 roku, natomiast koszty świadczeń – na podstawie średniej ceny jednostki rozliczeniowej wyznaczonej na podstawie Informatora o umowach zawartych przez poszczególne oddziały wojewódzkie NFZ z świadczeniodawcami w 2014 r. oraz odpowiednie zarządzenia Prezesa NFZ. Od tego czasu zarówno praktyka kliniczna w ocenianym wskazaniu, jak i koszty uwzględnionych leków i świadczeń uległy zmianie, w związku z czym konieczne jest uaktualnienie tych danych.</p> <p>Ze względu na fakt, że zachodzi konieczność zmiany wykorzystanych danych, proszę o uwzględnienie najbardziej aktualnego źródła.</p> | ? | <p>Choć nie zaktualizowano danych w zakresie kosztu standardowej opieki, uwzględniono najnowsze dostępne dane dotyczące m.in. wyceny świadczeń i procedur, Obwieszczenia MZ i komunikatów DGL NFZ.</p> |
| <p>Analiza podstawowa nie zawiera oszacowania wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p> <p>W ramach porównania z brakiem stosowania antybiotyku wziewnego (placebo) w modelu wykorzystano wyniki metaanalizy sieciowej, w której wyniki badań dla technologii alternatywnej (brak stosowania antybiotyku wziewnego, odpowiadający placebo) pochodzą z badań przeprowadzonych w populacji odlegającej charakterystyką od wnioskowanej, tj. badań Chuchalin A., A formulation of aerosolized tobramycin (Bramitob) in the treatment of patients with cystic fibrosis and Pseudomonas aeruginosa infection: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study, Paediatr Drugs 2007;9 Suppl 1: 21-31 oraz Ramsey B. Intermittent Administration of Inhaled Tobramycin in Patients with Cystic Fibrosis, N Engl J Med 1999; 340: 23-30. Różnice dotyczą historii wcześniejszej terapii antybiotykami wziewnymi, wieku pacjentów, jak również prawdopodobnie innych aspektów charakterystyki chorych, wynikających z ram czasowych przeprowadzenia ww. badań, co jak wskazano w dokumencie EPAR (Assessment report: Quinsair, 18 December 2014 EMA/CHMP/676680/2014, Corr. 1, Committee for Medicinal Products for Human Use) może wpływać na obserwowaną skuteczność terapii. Ponadto należy wskazać na brak precyzyjnego określenia terapii innych niż badane stosowanych w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej, utrudniający możliwość oceny zbieżności postępowania farmakologicznego i nefarmakologicznego zarówno we włączonych badaniach, jak i w porównaniu do polskiej praktyki klinicznej.</p> <p>Ze względu na fakt, że model analizy wpływu na budżet wykorzystuje efekty zdrowotne modelowane w analizie ekonomicznej, odniesienie się do powyższej uwagi powinno znaleźć odzwierciedlenie w odpowiednich zmianach danych wejściowych do modelu BIA.</p> | ? | <p>Wyjaśniono iż wykorzystane badania stanowią najlepsze dostępne dowody dotyczące wnioskowanej technologii.</p> |

| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|---|-----------------------------|------------------------|
| <p>Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>W związku z niespełnieniem powyższego wymagania, nie zostały spełnione również wymagania określone w § 6 ust. 1 pkt 2-6 Rozporządzenia.</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p> <p>Jak wynika z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), produkt leczniczy Quinsair może być podawany wyłącznie z nebulizatorem Zirela podłączonym do kontrolera eBase i jednostki centralnej eFlow rapid (pkt. 6.6 ChPL, Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania). Nebulizator Zirela wchodzi w skład wnioskowanego opakowania produktu Quinsair, tym samym jego koszt został uwzględniony w przedłożonych analizach. Kontroler eBase i jednostka centralna eFlow rapid wymagają dodatkowego zakupu. Inhalatory i nebulizatory stosowane w mukowiscydozie znajdują się na liście wyrobów medycznych refundowanych przez NFZ, a ich koszty są ponoszone całkowicie przez NFZ do wyznaczonego limitu. Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 5 czerwca 2019 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie (Dz. U. z 2019 r. poz. 1267), limit finansowania ze środków publicznych dla nebulizatora (generatora aerozolu) lub głowicy do inhalatora membranowego wynosi 150 zł i jest odnawialny co 6 miesięcy. Limit finansowania dla sprężarki powietrza lub inhalatora membranowego ustalono na poziomie 800 zł raz na 4 lata. Skutkuje to naliczeniem dodatkowych kosztów nieuwzględnionych w analizie po stronie płatnika. Biorąc pod uwagę ceny kontrolera i jednostki centralnej znacznie przewyższające obowiązujące limity finansowania, w dużej części koszt zakupu będzie także po stronie pacjenta – ten koszt również nie został uwzględniony w analizach. Ponadto ww. Rozporządzenie zakłada limit cen napraw zakupionego sprzętu na poziomie 0 zł, zatem koszt eksploatacji znajduje się całkowicie po stronie świadczeniobiorcy. <u>Podsumowując, w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet nie uwzględniono kosztów kontrolera eBase i jednostki centralnej eFlow rapid, które zostały wskazane przez ChPL jako jedyne urządzenia możliwe do stosowania z lekiem Quinsair. Skutkuje to niedoszacowaniem kosztów ocenianej technologii (zarówno z perspektywy płatnika, jak i perspektywy wspólnej) w porównaniu z głównym komparatorem w obu analizach i może mieć znaczący wpływ na wyniki.</u></p> | TAK | Uzupełniono |

| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|--|-----------------------------|--|
| <p>Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p>oraz</p> <p>Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret trzecie i art. 26 pkt 2 lit. i ustawy o refundacji, nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7, oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 Rozporządzenia (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p> <p>W analizie wnioskodawcy jako komparator przyjęto placebo, czyli standardową opiekę medyczną (SoC) w analizowanym wskazaniu. W analizie wskazano koszt tej opieki, natomiast nie wyszczególniono jakie leki i świadczenia wchodziły w skład SoC. Z tego względu zachodzi niepewność co do zgodności technologii alternatywnej w postaci placebo/braku stosowania antybiotyku wziewnego między analizą kliniczną a analizą ekonomiczną i wpływu na budżet.</p> <p>Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że zgodnie z definicją technologii opcjonalnej wskazaną w § 3 pkt 9 Rozporządzenia „placebo” nie może stanowić komparatora w analizach farmakoeconomicznych. W przypadku braku stosowania antybiotykoterapii wziewnej, chorzy są poddawani leczeniu objawowemu oraz innym terapiom stosowanym w przebiegu mukowiscydozy, co powinno zostać doprecyzowane w przedłożonych analizach.</p> | TAK | Wyjaśniono brak możliwości wyszczególnienia leków i świadczeń wchodzących w skład SoC. |
| <p>Analiza racjonalizacyjna nie zawiera:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przedstawienia rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte oraz w art. 26 pkt 2 lit. j ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wraz z oszacowaniami dotyczącymi zasadności tych rozwiązań (§ 7 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia); - zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 7 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia (§ 7 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia); - wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 7 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia (§ 7 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia). <p><u>Wyjaśnienie:</u></p> <p>Do wniosku refundacyjnego nie załączono dokumentu opisującego założenia i wyniki analizy racjonalizacyjnej.</p> | TAK | Uzupełniono |

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza kliniczna:

- Zidentyfikowano różnice w definicjach punktów końcowych między badaniami włączonymi do AKL wnioskodawcy: w przypadku badania MPEX-207 za zaostrzenie objawów płucnych przyjmowano również zdarzenie prowadzące do przerwania uczestnictwa w badaniu, co nie miało miejsca w badanie Elborn 2016a.

Analiza ekonomiczna oraz Analiza wpływu na budżet:

- Metody zastosowane do szacowania kosztów nie zostały jasno opisane i uzasadnione. W ramach AWB podsumowano w formie tabeli 68 scenariuszy analizy wrażliwości, jednak nie przedstawiono uzasadnienia przyjmowanych wartości.

14. Źródła

| Badania pierwotne i wtórne | |
|------------------------------------|--|
| Schwartz 2017 | Schwarz C, Brandt C, Staab D. First experience with a new inhaled antibiotic treatment. <i>Journal of Cystic Fibrosis</i> 2017;16(Supplement 1):S114 |
| Elborn 2016a | Elborn JS, Flume PA, Cohen F i wsp. Safety and efficacy of prolonged levofloxacin inhalation solution (APT-1026) treatment for cystic fibrosis and chronic <i>Pseudomonas aeruginosa</i> airway infection. <i>J Cyst Fibros.</i> 2016;15(5):634-640 |
| Elborn 2016b | Elborn S, Vataire AL, Fukushima A i wsp. Efficacy and safety of inhaled antibiotics for chronic pseudomonas infection in cystic fibrosis: Network meta-analysis. <i>European Respiratory Journal</i> , 2016 |
| Elborn 2015 | Elborn SJ, Geller DE, Conrad D i wsp. A phase 3, open-label, randomized trial to evaluate the safety and efficacy of levofloxacin inhalation solution (APT-1026) versus tobramycin inhalation solution in stable cystic fibrosis patients. <i>J Cyst Fibros.</i> 2015;14(4):507-514 |
| Flume 2016 | 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. <i>J Cyst Fibros.</i> 2016;15(4):495-502 |
| Geller 2011 | Geller DE, Flume PA, Staab D i wsp. Levofloxacin inhalation solution (MP-376) in patients with cystic fibrosis with <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2011;183(11):1510-1516 |
| Flume 2011 | Flume PA, Geller DE, Loutit JS i wsp. Effects of inhaled MP-376 (Aeroquin™, levofloxacin inhalation solution) on cystic fibrosis patients with both <i>Staphylococcus aureus</i> (SA) and <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (PA) lung infection. <i>Journal of cystic fibrosis</i> , 2011; 10(Suppl 1): S22 |
| Ramsey 1999 | Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, Vasiljev-K M, Borowitz D, Bowman CM, Marshall BC, Marshall S, Smith AL. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. <i>N Engl J Med.</i> 1999 Jan 7;340(1):23-30 |
| Chuchalin 2007 | Chuchalin A, Csisz E, Gyurkovics K. i wsp. Formulation of Aerosolized Tobramycin (Bramitob®) in the Treatment of Patients with Cystic Fibrosis and <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Infection A Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study. <i>Pediatr Drugs</i> 2007; 9 Suppl. 1: 21-31 |
| Whiting 2014 | Whiting P, Al M, Burgers L, Westwood M, Ryder S, Hoogendoorn M, et al. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. <i>Health Technol Assess</i> 2014 |
| Sharma 2001 | Sharma R, Florea VG, Bolger AP. i wsp. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. <i>Thorax.</i> 2001 Oct;56(10):746-50 |
| Tappenden 2014 | Tappenden P, Harnan S, Uttley L, i wsp. The cost effectiveness of dry powder antibiotics for the treatment of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in patients with cystic fibrosis. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2014 Feb;32(2):159-72 |
| Riemsma 2011 | Riemsma R, Al MJ, Armstrong N, Misso K, I wsp. Mannitol dry powder for inhalation for the treatment of cystic fibrosis: A Single Technology Appraisal. <i>Kleijnen Systematic Reviews Ltd.</i> , 2011 |
| Konstan 2012 | Konstan MW, Wagener JS, Vandevanter DR i wsp. Risk factors for rate of decline in FEV1 in adults with cystic fibrosis. <i>J Cyst Fibros.</i> 2012 Sep;11(5):405-11 |
| Schuster 2013 | Schuster A, Haliburton C, Döring G, Goldman MH; Freedom Study Group. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study. <i>Thorax.</i> 2013 |
| Stanojevic 2016 | |
| Mohindru 2019 | Mohindru B, Turner D, Sach T. i wsp.. Health economic modelling in Cystic Fibrosis: A systematic review. <i>J Cyst Fibros.</i> 2019 Jul;18(4):452-460. doi: 10.1016/j.jcf.2019.01.007 |
| Boer 2014 | de Boer K, Vandemheen KL, Tullis E i wsp. Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. <i>Thorax.</i> 2011 Aug;66(8):680-5 |
| Rekomendacje kliniczne i finansowe | |
| ECSF 2018 | European Cystic Fibrosis Society |
| CADTH 2016 | CADTH – Lewofloksacyna |
| SMC 2016 | SMC lewofloksacyna |
| AWMSG 2016 | AWMSG Quinsair |
| NCPE 2016 | NCPE Quinsair |
| NICE 2017 | NICE guideline. Cystic fibrosis: diagnosis and Cystic fibrosis: diagnosis and management (NG78). 2017 |
| KOMPAS 2017 | Sands D, Walicka-Serzysko K, Doniec Z i wsp. Rekomendacje Postępowania w mukowiscydozie (cystic fibrosis; CF) dla lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej – KOMPAS CF |
| PTM 2009 | Walkowiak J, Pogorzelski A, Sands D i wsp. Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy 2009 |

Pozostałe publikacje

| | |
|------------------------------|--|
| PTWM 2019 | Rejestr Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy 2019 |
| PTWM 2017 | Rejestr Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy 2017 |
| Stężowska-Kubiak 2011 | Stężowska-Kubiak S. Charakterystyka epidemiologiczno-kliniczna polskiej populacji chorych na mukowiscydozę. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych. Poznań 2011 |
| EPAR Quinsair | EPAR dla leku Quinsair 2014 |
| OT.4350_26/2015 | Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją Colobreathe® (kolistymetat sodowy) we wskazaniu: leczenie przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku 6 lat i powyżej. Listopad 2015 |
| OT.4351_21/2015 | AWA AOTM dla leku Kaldyco (iwakaftor) w ramach programu lekowego „Leczenie iwakaftorem mukowiscydozy ICD-10 E84” |
| OT.4311.31.2018 | AWA AOTMiT dla leku dla leku Orkambi (lumakaftor+iwakaftor) we wskazaniu: mukowiscydoza – mutacja homozygotyczna F508del |
| ChPL Cayston | Charakterystyka Produktu Leczniczego Cayston |
| ChPL Quinsair | Charakterystyka Produktu Leczniczego Quinsair |

15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego, 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 [REDACTED], Kraków, 2019;
- Załącznik 2. Analiza kliniczna, 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 [REDACTED], Kraków, 2020;
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna, 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 [REDACTED], Kraków, 2020;
- Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet płatnika, 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 [REDACTED], Kraków, 2020;
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna, 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 [REDACTED], Kraków, 2020;
- Załącznik 6. Uzupełnienie analiz względem wymagań minimalnych. Chiesi Polska.