

Rekomendacja nr 66/2020

z dnia 30 września 2020 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie oceny leku Quinsair (levofloxacinum)
w ramach programu lekowego „Leczenie lewofloksacyną
przewlekłych zakażeń płuc spowodowanych *Pseudomonas
aeruginosa* u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E84)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Quinsair (levofloxacinum), roztwór do nebulizacji, 240 mg, 56 amp., kod EAN: 08025153003014, w ramach programu lekowego „Leczenie lewofloksacyną przewlekłych zakażeń płuc spowodowanych *Pseudomonas aeruginosa* u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E84)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem

W ramach analizy klinicznej uwzględniono, m.in. wyniki dwóch randomizowanych badań klinicznych: MPEX-207 i MPEX-204, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lewofloksacyny w bezpośrednim porównaniu z placebo, przeprowadzone w populacji pacjentów z mukowiscydozą i przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa*.

Wyniki istotne statystycznie na korzyść lewofloksacyny vs placebo uzyskano w zakresie: mniejszego ryzyka wystąpienia zaostrzenia objawów płucnych niespełniających zmodyfikowanych kryteriów Fuchsa, ale dotyczących chorych, którzy otrzymali dodatkową terapię antypseudomonalną 14 dni przed lub po stwierdzeniu zaostrzenia; poprawy względnej wartości FEV1%, w okresie leczenia wynoszącym 28 dni; niższej zmiany stężenia *Pseudomonas aeruginosa* w płwocinie po 28 dniach terapii, wydłużenia czasu do konieczności zastosowania dodatkowych środków antypseudomonalnych.

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, które potwierdzają wyniki badań RCT w zakresie porównania lewofloksacyny z placebo.

Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących lewofloksacynę z aztreonamem.

Z uwagi na powyższe do oceny włączono przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową Elborn 2016b, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa lewofloksacyny z innymi zarejestrowanymi w Europie wziewnymi antybiotykami (w tym z aztreonamem) oraz z placebo. Zgodnie z wynikami przeglądu nie zaobserwowano istotnych statystycznych różnic między stosowaniem lewofloksacyny w zakresie redukcji nasilenia objawów ze strony układu oddechowego po 4 tygodniach w porównaniu do placebo. Istotną statystycznie różnicę raportowano w zmianie względnej i bezwzględnej wartości FEV1% po 24 tygodniach względem placebo na korzyść lewofloksacyny. Nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic w tym zakresie w porównaniu do aztreonamu. Jednak ze względu na liczne ograniczenia dotyczące heterogeniczności badań włączonych do metaanalizy Elborn 2016b, jej wyniki należy traktować z ostrożnością.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie wnioskowanej technologii w porównaniu z brakiem leczenia antybiotykami wziewnymi

Natomiast stosowanie wnioskowanej technologii

Stosowanie terapii wiąże się z dodatnim wpływem na budżet płatnika. Analiza wpływu na budżet wykazała, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej spowoduje

Reasumując, mając na uwadze potencjalne korzyści zdrowotne wynikające z zastosowania terapii oraz ograniczenia przeprowadzonych analiz wpływających na ich szczegółowe wyniki, które mogą wskazywać , jak również niepewność oszacowań wnioskowanej populacji, co przekłada się na możliwość , finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii uznaje się za zasadne

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Quinsair (levofloxacinum), roztwór do nebulizacji, 240 mg, 56 amp., kod EAN: 08025153003014, proponowana cena zbytu netto wynosi , w programie lekowym:

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w programie lekowym, w ramach nowej grupy limitowej. Deklarowany poziom odpłatności: bezpłatnie. [REDACTED]

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.

Mukowiscydoza jest najczęściej występującą genetycznie uwarunkowaną chorobą o autosomalnym recesywnym typie dziedziczenia w populacji kaukaskiej. 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.

Patogen, na który chorzy na mukowiscydozę narażeni są najczęściej to *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.

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.

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.

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

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 mięszu 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 krwiopłucia lub odmy, niski status społeczno-ekonomiczny.

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne w leczeniu przewlekłych zakażeń *P. aeruginosa* zalecają przede wszystkim 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 wymieniane są lewofloksacyna lub aztreonam.

Według obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18.02.2020 r. w leczeniu zakażeń *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą refundowane są antybiotyki:

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

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

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. Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej technologii przyjął aztreonam oraz brak antybiotykoterapii wziewnej (placebo), co należy uznać za zasadne.

Ponadto jako komparator dodatkowy rozważano azytromycynę, jednak zalecana jest ona z uwagi na jej działanie immunomodulujące a nie przeciwbakteryjne, i stosowana wspomagająco, równoległe do antybiotykoterapii wziewnej. Zatem ostatecznie nie została uwzględniona przy wyborze komparatorów dla lewofloksacyny w analizowanym wskazaniu.

Opis wnioskowanego świadczenia

Mechanizm działania lewofloksacyny i innych leków przeciwbakteryjnych z grupy fluorochinolonów obejmuje hamowanie enzymów bakteryjnych - gyrazy DNA i topoizomerazy IV.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Quinsair lewofloksacyna jest wskazana do leczenia przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą.

Wnioskowane wskazanie jest zawężone względem wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Quinsair z uwagi na określone kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 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.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W przeglądzie systematycznym uwzględniono dwa randomizowane badania kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lewofloksacyny w bezpośrednim porównaniu z placebo (PLC), przeprowadzone w populacji pacjentów z mukowiscydozą i przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa*.

- MPEX-207 (Flume 2016) - badanie III fazy, randomizowane, podwójnie zaślepienie, prospektywne, wieloośrodkowe i międzynarodowe. Typ hipotezy: *superiority*. Okres obserwacji: 56 dni (w tym: 1 cykl terapii 28 dni + 28 dniowy okres bez leczenia). Liczba pacjentów: Grupa lewofloksacyny N=220, Grupa PLC N=110. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook wykazała niejasne ryzyko w domenach niekompletne dane i selektywne raportowanie oraz niskie ryzyko w pozostałych analizowanych domenach.
- MPEX-204 (Geller 2011) - badanie II fazy, randomizowane, podwójnie zaślepienie, prospektywne, wieloośrodkowe i międzynarodowe. Typ hipotezy: *superiority*. Okres obserwacji: 56 dni (w tym: 1 cykl terapii 28 dni + 28 dniowy okres bez leczenia). Liczba pacjentów: Grupa badana I: lewofloksacyna 120 mg/1x dobę, N= 38, Grupa badana II: lewofloksacyna 240 mg/1x dobę, N=37, Grupa badana III: lewofloksacyna 240 mg/2x dobę, N=39, Grupa PLC N=37. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook wykazała niejasne ryzyko w domenach ukrycie kodu randomizacji i inne czynniki oraz niskie ryzyko w pozostałych analizowanych domenach.

Ponadto do analizy wnioskodawcy włączono dwa badania niższej wiarygodności dotyczące skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa:

- prospektywne badanie obserwacyjne Schwarz 2017 (wyniki dostępne jedynie w postaci abstraktu). Badanie 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). Badanie oceniono na 7/8 pkt według skali NICE.
- jednoramienne eksperymentalne badanie Elborn 2016a, stanowiące przedłużoną fazę badania RCT porównującego wziewne antybiotyki: lewofloksacynę i tobramycynę. W badaniu 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 niniejszej analizie 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 ($\pm 9,8$). Badanie oceniono na 3/8 pkt według skali NICE.

Dodatkowo, 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 uwzględnił przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową Elborn 2016b. Celem ww. przeglądu 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 metaanalizie dokonano także porównania z placebo. Do przeglądu włączono 12 publikacji, które pozwoliły na przeprowadzenie porównań w dwóch okresach obserwacji: 4 tygodni i 24 tygodni. W niniejszej analizie wyniki dla aztreonamu przedstawiono jedynie w dawce 75 mg 3x na dobę, zgodnie z dawkowaniem wg ChPL Cayston.

W badaniach włączonych do analizy zastosowano następujące skale/kwestionariusze medyczne:

- CFQ-R (ang. *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*) – kwestionariusz składa się z następujących domen dotyczących jakości życia: funkcjonowania fizycznego, pełnienia powierzonych ról społecznych, witalności, 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);
- RSSQ (ang. *Respiratory Signs and Symptoms Questionnaire*) – kwestionariusz został opracowany w celu standaryzacji identyfikacji zaostrzeń objawów płucnych związanych z mukowiscydozą, w badaniach klinicznych, w tym łagodnych zdarzeń niewymagających dożylnych antybiotyków. Ocena oznak i objawów płucnych obejmuje pojawienie lub nasilenie się: duszności wysiłkowej, obniżenia tolerancji wysiłku, kaszlu, przekrwienia klatki piersiowej, zwiększenia częstotliwości kaszlu, krwioplucia, zmiany wyglądu/koloru/konsystencji płwociny, bólu zatok, zmiany wydzieliny z zatok, zmęczenia, gorączki, obniżenia apetytu, obniżenia masy ciała, nieobecności w szkole/pracy.

Celem przedstawienia skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- RR – ang. *risk ratio*, ryzyko względne,
- HR – ang. *hazard ratio*, iloraz hazardów,
- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans,
- MD – ang. *mean difference*, różnica średnich,
- WMD – ang. *weighted mean difference*, średnia ważona różnic.

Skuteczność

Analiza skuteczności klinicznej na podstawie badań RCT MPEX-204, MPEX-207 - lewofloksacyna vs placebo

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

W badaniach oceniano następujące punkty końcowe:

- 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 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 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 raportowano, że wyniki powróciły do wartości zbliżonych do wyjściowych.

W analizie przeprowadzonej przez autorów badania MPEX-207 również nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy 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. Według 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 definiowano 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).

W publikacji Flume 2016 nie przedstawiono informacji dotyczących mediany czasu do zaostrzenia objawów płucnych. Według 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 lewofloksacyny a placebo.

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

Istotną statystycznie różnicę zaobserwowano w zakresie niższego o 41% ryzyka wystąpienia zaostrzenia objawów płucnych niespełniających zmodyfikowanych kryteriów Fuchsa, ale u 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]).

Natomiast nie zaobserwowano istotnych statystycznych różnic w zakresie ryzyka wystąpienia zaostrzenia objawów płucnych zgodnie z kryteriami przyjętymi w protokole badania, u chorych, którzy nie otrzymali dodatkowej terapii antypseudomonalnej 14 dni przed lub po stwierdzeniu zaostrzenia.

- 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.

W badaniu MPEX-207 wykazano, że stosowanie lewofloksacyny w porównaniu z placebo wiąże się z istotną statystycznie poprawą bezwzględnej zmiany FEV1% względem wartości wyjściowej [MD/WMD= 1,31 (0,27; 2,34)] oraz względnej zmiany FEV1% względem wartości wyjściowej w okresie leczenia wynoszącym 28 dni [MD/WMD= 2,42 (0,53; 4,30)]. W badaniu MPEX-207 istotna statystycznie różnica pomiędzy grupami utrzymywała się do 28 dnia leczenia. Wartości FEV1% 42 dnia obserwacji powróciły do wartości wyjściowej w obu grupach.

W badaniu MPEX-204 wykazano, że stosowanie lewofloksacyny w dawce 240 mg/2x dobę w porównaniu z placebo wiąże się z istotną statystycznie poprawą względnej wartości FEV1% [MD/WMD=11 95%CI (4,44; 17,56)] oraz zmiany FEV1 względem wartości wyjściowej [MD/WMD=8,61 95% (2,83; 14,39)] w okresie leczenia wynoszącym 28 dni. Istotna statystycznie różnica pomiędzy grupami utrzymywała się do 42 dnia obserwacji, po 56 dniach wartości FEV1% powróciły do stanu wyjściowego.

W badaniu MPEX-204 wykazano także, że stosowanie lewofloksacyny w dawce 240 mg/2x dobę w porównaniu z placebo, wiąże się z istotnym statystycznie większym o 266% prawdopodobieństwem uzyskania poprawy wartości FEV1 o co najmniej 10%, w okresie leczenia wynoszącym 28 dni [2,66 (95% CI: 1,51; 4,67)].

- Stężenie *Pseudomonas aeruginosa* w płwocinie

W badaniu MPEX-204 głównym punktem końcowym był pomiar stężenia *Pseudomonas aeruginosa* w płwocinie, które określano z zastosowaniem posiewu *P. aeruginosa* tworzących kolonię wyrażone w jednostkach log₁₀ (jednostki tworzące kolonie [cfu] / g płwociny).

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 niższą zmianą stężenia *Pseudomonas aeruginosa* w płwocinie po 28 dniach terapii w porównaniu z placebo [w badaniu MPEX204 WMD/MD=-0,96 95%CI (-1,57; -0,35), w badaniu MPEX2017 WMD/MD=-0,63 (-0,95; -0,30)].

Stosowanie lewofloksacyny w dawce 240 mg/2x dobę w porównaniu z placebo, wiąże się z istotnym statystycznie większym o 443% prawdopodobieństwem obniżenia stężenia *Pseudomonas aeruginosa* w płwocinie o ≥ 1 log₁₀ CFU/g, w okresie leczenia wynoszącym 28 dni [RR=4,43 95% CI (1,38; 14,17)].

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

W badaniu MPEX-2017 zaobserwowano brak istotnej statystycznie różnicy 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 w zakresie czasu do zastosowania dożylnych antybiotyków antypseudomonalnych, pomiędzy grupą leczoną lewofloksacyną a grupą kontrolną stosującą placebo.

W badaniu MPEX-204 wykazano istotne statystycznie wydłużenie o 79% czasu do konieczności zastosowania dodatkowych środków antypseudomonalnych w grupie leczonej lewofloksacyną w porównaniu do placebo [HR=0,21 95%CI (0,09; 0,25)].

Analiza skuteczności klinicznej na podstawie metaanalizy sieciowej

Analizę przeprowadzono dla następujących punktów końcowych:

- 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.

Nie zaobserwowano istotnych 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).

Analiza wykazała, że stosowanie placebo wiąże się z istotną statystycznie ponad 3-krotnie większą szansą hospitalizacji po 24 tygodniach w porównaniu do lewofloksacyny w dawce 240 mg/2x dobę [OR=3,16 [95% CI (1,53; 5,78)].

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).

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie 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 [średnia różnica zmian placebo vs lewofloksacyna wyniosła -9,66 95%CI (-15,01; -4,33)]. Nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznych różnic w tym zakresie w porównaniu do aztreonamu.

- Bezwzględna zmiana FEV1%

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

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 istotną statystyczną niższą różnicę w zakresie zmiany bezwzględnej wartości FEV1% po 24 tygodniach na korzyść lewofloksacyny względem placebo [średnia różnica zmian placebo vs lewofloksacyna wyniosła -6,43 95%CI (-8,84; -4,02)]. W porównaniu do aztreonamu nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy w tym zakresie.

- Stężenie *Pseudomonas aeruginosa* w płwocinie

W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono informacji dotyczącej badań, na podstawie których opracowano wyniki.

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 istotną statystyczną różnicę w zakresie zmiany stężenia *Pseudomonas aeruginosa* w płwocinie po 4 tygodniach względem wartości wyjściowej w porównaniu do placebo, świadcząca na korzyść lewofloksacyny [średnia różnica zmian PLC vs lewofloksacyna wyniosła 0,643 95%CI (0,309; 0,977)].

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.

Analiza skuteczności praktycznej na podstawie badań Elborn 2016a, Schwarz 2017

- 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 (część 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

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 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 poprawą funkcji płuc, mierzoną wzrostem FEV1% względem wartości początkowej (wyjściowo 50,5%, zmiana do 51,6%).

Bezpieczeństwo

Badanie MPEX-207

Zgodnie z wynikami w badaniu 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%).

Badanie MPEX-204

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

W badaniu 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 niepożądanim zgłaszanym przez pacjentów przyjmujących lewofloksacynę były zaburzenia smaku u 13 (33,3%) pacjentów.

Metaanaliza sieciowa

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przeprowadził metaanalizę wyników badań MPEX-207 i MPEX-204.

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.

Wykazano brak istotnych statystycznie różnic 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).

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL Quinsair 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).

Na stronach internetowych instytucji monitorujących bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych odnaleziono następujące komunikaty i informacje odnoszące się do wnioskowanej technologii:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) – odnaleziono następujące komunikaty odnoszące się do 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.
- Europejska Agencja Leków (*European Medicines Agency, 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 oraz ocena potrzeby wprowadzenia odpowiednich środków minimalizacji ryzyka wystąpienia analizowanych działań niepożądanych.
- Agencja ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration, FDA*) – nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących lewofloksacyny.

Ograniczenia

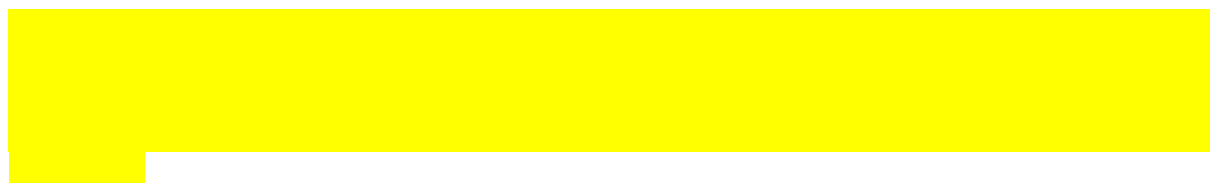
Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- Brak jest badań bezpośrednio porównujących stosowanie lewofloksacyny względem aztreonamu w analizowanej populacji pacjentów. Przeprowadzono porównanie pośrednie, które charakteryzuje się ograniczeniami.
- Porównanie bezpośrednio przeprowadzono jedynie z placebo na podstawie badań MPEX-207 oraz MPEX-204. Badania charakteryzowały się krótkim okresem leczenia/obserwacji (28 dni/56 dni). Do badania MPEX-207 włączano pacjentów w wieku ≥ 12 roku życia, odsetek chorych do 18 roku życia stanowił więc ok. 16%, natomiast wnioskowane wskazanie dotyczy pacjentów dorosłych. W badaniu MPEX-204 do grupy badanej i kontrolnej zrandomizowano niewielką liczbę pacjentów (<40). Ponadto 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). Główny punkt końcowy w badaniu MPEX-204 stanowił surogat, czyli zmiana stężenia *Pseudomonas aeruginosa* w płwocinie, niemniej punkt końcowy jest wskaźnikiem skuteczności terapii antypseudomonalnych, stosowanych w praktyce klinicznej.
- 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) przeprowadzenie metaanalizy danych z badań możliwe było tylko dla jednego punktu końcowego z zakresu skuteczności.

- 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 uznano również przerwanie uczestnictwa w badaniu. Dlatego decyzja o leczeniu lekiem przeciw *Pseudomonas aeruginosa* nie była uznana jako zaostrzenie, chyba że zostały spełnione inne kryteria i nie wszystkim zdarzeniom uznanym jako zaostrzenia towarzyszyło rozpoczęcie leczenia przeciw *Pseudomonas aeruginosa*. Powyższe tłumaczy, 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 analizy 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.
- 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.
- Brak jest długookresowych (>12 miesięcy) danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Quinsair w analizowanej populacji pacjentów.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W analizie ekonomicznej stosowanie produktu leczniczego Quinsair (lewofloksacyna) 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 porównano z opcjami terapeutycznymi, które stanowią obecnie praktykę w ocenianym wskazaniu, tj. brakiem leczenia przyczynowego (placebo, PLC) oraz aztreonamem (AZT). Porównanie z PLC przeprowadzono przy wykorzystaniu techniki użyteczności kosztów (ang. *cost utility analysis*, CUA), natomiast dla porównania z aztreonamem wykorzystano analizę minimalizacji kosztów (ang. *cost minimization analysis*, CMA).

Założenia analizy:

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ)
- perspektywa wspólna (NFZ + pacjent),
- horyzont czasowy: 20 lat (dożywotni),
- uwzględnione koszty: koszt stosowania lewofloksacyny, aztreonamu; koszt opieki standardowej pacjenta z mukowiscydozą; koszt leczenia zaostrzeń objawów płucnych; koszt realizacji proponowanego programu lekowego (koszt dodatkowy uwzględniony w analizie wrażliwości); koszt przeszczepienia płuc i opieki po przeszczepie (uwzględniony w niektórych scenariuszy analizy wrażliwości; ze względu na niskie prawdopodobieństwo wystąpienia nie uwzględniony w analizie podstawowej).

Wyniki CUA

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

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 są

Wyniki CMA

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu Quinsair jest [REDAKTOWANE]

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości (testowano 88 alternatywnych scenariuszy) oraz analizę probabilistyczną.

Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości, w żadnym z rozpatrywanych przypadków wartość ICUR nie osiągnęła wartości poniżej obowiązującego progu opłacalności, [REDAKTOWANE].

Największy wpływ na ICUR miały:

- założenia dotyczące długości horyzontu czasowego analizy [REDAKTOWANE];
- [REDAKTOWANE] wnioskowanej technologii [REDAKTOWANE];
- wartości parametrów określających wpływ wnioskowanej technologii na częstotliwość występowania zaostżeń [REDAKTOWANE];
- źródła danych określających zależne od FEV1% wagi użyteczności [REDAKTOWANE];
- założenia dotyczące korelacji redukcji liczby zaostżeń wynikających ze stosowania wnioskowanej technologii z ryzykiem zgonu [REDAKTOWANE].

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

Ograniczenia

Najważniejsze ograniczenia analizy klinicznej związane są z następującymi kwestiami:

- Należy zwrócić uwagę na jakość dowodów na skuteczność kliniczną leku Quinsair przyjętych z metaanalizy Elborn 2016b. Różnice między populacjami badań włączonych do metaanalizy są znaczne, a zatem wiarygodność wyników w kontekście rozpatrywanego problemu decyzyjnego jest niska. Dodatkowo wyniki badań dla technologii alternatywnej (brak stosowania antybiotyku wziewnego, odpowiadający placebo) pochodzą z badań przeprowadzonych w populacji odbiegającej charakterystyką od wnioskowanej.
- Brak jest długoterminowych danych dotyczących stosowania wnioskowanej technologii, co powoduje 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 chociażby porównania pośredniego pomiędzy zastosowaniem lewofloksacyny a placebo w dłuższym okresie obserwacji.

- Nie odnaleziono również badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z aztreonamem, co także wpływa na niepewność wyników analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Ze względu na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości lewofloksacyny względem aztreonamu, w opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Przy czym warto zwrócić uwagę, że aztreonam w ostatnich latach podlegał refundacji jedynie w ramach importu docelowego, zatem jego dostępność dla pacjentów jest ograniczona i nie jest oczywiste czy technologię medyczną finansowaną w ww. trybie można uznać za „technologię medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu”.

Niemniej, mimo powyższych wątpliwości, biorąc pod uwagę koszt aztreonamu przyjęty na podstawie danych Ministerstwa Zdrowia z lat 2017-2018, oszacowano urzędowe ceny zbytu, przy których koszt stosowania leku Quinsair nie jest wyższy od kosztu stosowania aztreonamu, które wskutek oszacowań

[Redacted text]

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Quinsair w programie lekowym „Leczenie lewofloksacyną przewlekłych zakażeń płuc spowodowanych

Pseudomonas aeruginosa u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E 84)” przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent). W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Uwzględniono koszty analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Liczebność populacji docelowej oszacowano [REDACTED]

Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet objęcie refundacją produktu Quinsair spowoduje [REDACTED]

W analizie przeprowadzono także oszacowania dla wariantów minimalnego oraz maksymalnego, przyjmując graniczne wartości z zakresu liczebności populacji [REDACTED]

Ponadto przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w 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.

Ograniczenia

Główne ograniczenia przeprowadzonej analizy są związane z następującymi aspektami:

- Z uwagi na rzadki charakter ocenianego 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 [REDACTED]).
- Główne zastrzeżenia dotyczą przyjętego odsetka niepowodzeń leczenia tobramycyną. [REDACTED]. Warto podkreślić, że niepowodzenie leczenia TOB stanowi podstawowe kryterium kwalifikacji do proponowanego programu lekowego, zatem jest to parametr o kluczowym znaczeniu dla wyników analizy wpływu na budżet. Wnioskodawca testuje wpływ tego parametru, jednak w opinii Agencji wartość uznana za najbardziej prawdopodobną jest zaniżona, co skutkuje niedoszacowaniem wydatków NFZ w wariantie podstawowym.
- Zidentyfikowano również niepewność w zakresie oszacowania udziału osób dorosłych w grupie docelowo stosującej wziewną lewofloksacynę. Dane pozyskane przez Agencję [REDACTED]. 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 korzyści. Ocena korzyści z leczenia jest w tej sytuacji subiektywna, a jak wynika z opinii przekazanej przez eksperta klinicznego, 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 liczbę stosujących produkt leczniczy Quinsair, a tym samym wydatki ponoszone przez płatnika publicznego.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

Eksperti kliniczni nie zgłosili zastrzeżeń do zapisów wnioskowanego programu lekowego.

Niemniej należy zwrócić uwagę, że kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego nie wspominają o mukowiscydozie. Ponadto w zapisach odnoszących się do monitorowania należałoby sprecyzować jakie badania należy wykonywać.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Rozwiązanie zaproponowane w analizie racjonalizacyjnej 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 rozpatrywanych wariantach analizy wpływu na budżet.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 2 wytyczne zagraniczne i 2 polskie, które opisują aktualne standardy postępowania w leczeniu mukowiscydozy:

- europejskie - European Cystic Fibrosis Society (ECFS) (ECFS 2018),
- brytyjskie - National Institute for Health and Care Excellence 2010/2015 r. (NICE 2017),
- polskie - ReKOMendacje Postępowania w mukowiscydozie (KOMPAS 2017),
- polskie - Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy (PTM 2009).

Podsumowując zapisy wytycznych, w terapii schorzeń związanych z układem oddechowym zaleca się stosowanie antybiotykoterapii, leków mukolitycznych, leków rozszerzających oskrzela, leków przeciwzapalnych, leków przeciwwgrzybiczych oraz fizjoterapię. W przypadku leczenia przewlekłych

zakażeń *P. aeruginosa* wszystkie wytyczne zalecają przede wszystkim 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.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne dla lewofloksacyny w ocenianym wskazaniu, w tym 3 pozytywne warunkowe

- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2016 Walia – w uzasadnieniu wskazano, że rekomendacja dotyczy wyłącznie okoliczności, w których cena produktu Quinsair jest zgodna z zawartym porozumieniem lub niższa.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) Kanada 2016 – w uzasadnieniu wskazano, że w badaniu RCT wziewna lewofloksacyna okazała się nie gorsza niż wziewna tobramycyna w zakresie poprawy ppFEV1, 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. 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.
- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2016 Szkocja – w uzasadnieniu powołano się na badanie RCT III fazy, które wykazało, 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 wziewnej lewofloksacyny. Rekomendacja jest ważna o ile porozumienie to będzie utrzymane lub lek będzie dostępny w cenie nie wyższej niż zawarta w porozumieniu.

oraz 1 rekomendację pozytywną po negocjacjach cenowych

- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2016 Irlandia – zgodnie z treścią uzasadnienia wstępna ocena wykazała konieczność przeprowadzenia pełnej ewaluacji, która zakończyła się pozytywną decyzją po poufnych negocjacjach cenowych.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22.04.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1901.2019.20.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Quinsair (levofloxacinum), roztwór do nebulizacji, 240 mg, 56 amp., kod EAN: 08025153003014 w ramach programu lekowego „Leczenie lewofloksacyną przewlekłych zakażeń płuc spowodowanych *Pseudomonas aeruginosa* u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E 84)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 66/2020 z dnia 14 września 2020 roku w sprawie oceny leku Quinsair (levofloxacinum) w ramach programu lekowego: „Leczenie lewofloksacyną przewlekłych zakażeń płuc spowodowanych *Pseudomonas aeruginosa* u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E84)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 66/2020 z dnia 14 września 2020 roku w sprawie oceny leku Quinsair (levofloxacinum) w ramach programu lekowego: „Leczenie lewofloksacyną przewlekłych zakażeń płuc spowodowanych *Pseudomonas aeruginosa* u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E84)”.
2. Raport nr OT.4331.19.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leku Quinsair (lewofloksacyna) we wskazaniu: „Leczenie lewofloksacyną przewlekłych zakażeń płuc spowodowanych *Pseudomonas aeruginosa* u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E84)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 3 sierpnia 2020 r.