



**Uchwała nr 27/08/2008 z dnia 9 czerwca 2008 r.
w sprawie finansowania tobramycyny (Bramitob[®])
w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez
Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą
w wieku 6 lat i powyżej**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna **rekomenduje** Ministrowi Zdrowia¹ **finansowanie** w ramach programu terapeutycznego leczenia wziewną tobramycyną pacjentów w wieku od 6 lat z mukowiscydozą o średniociężkiej i ciężkiej postaci (FEV1 poniżej 70% normy) i z udowodnionym przewlekłym zakażeniem dróg oddechowych *Pseudomonas aeruginosa*, którzy nie mogą być leczeni wziewną kolistyną z powodu jej nietolerancji lub lekooporności bakterii. Bezwzględny warunkiem akceptacji programu powinno być obniżenie kosztu wziewnej tobramycyny do poziomu efektywności kosztowej rekomendowanego przez WHO.

Uzasadnienie rekomendacji

Leczenie wziewną tobramycyną u części pacjentów z mukowiscydozą zakażonych *Ps. aeruginosa*, u których stwierdzono nadwrażliwość na kolistynę lub jej nietolerancję lub w przypadku stwierdzonej oporności bakterii na kolistynę, jest jedynym możliwym leczeniem wziewnym. W badaniach wykazano poprawę w zakresie wybranych parametrów klinicznych (na przykład zmniejszenie potrzeby podawania antybiotyków iv) po stosowaniu tobramycyny. Biorąc pod uwagę bardzo wysoki koszt terapii oraz względy kliniczne i mikrobiologiczne celowe jest stosowanie jej wyłącznie w ramach programu terapeutycznego, który powinien zapewnić ścisłe stosowanie kryteriów kwalifikacji do leczenia i nadzór nad prowadzonym leczeniem.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na podstawie pisma Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13.02.2008r., w oparciu o wniosek o uruchomienie programu terapeutycznego, złożony w Narodowym Funduszu Zdrowia.

Problem zdrowotny

Mukowiscydoza (złóknienie torbielowate, ang. *cystic fibrosis* – CF) jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, dziedziczną autosomalnie recesywnie. Częstość występowania tej choroby w populacji białej wynosi od 1/2500 do 1/3000 osób. Z informacji uzyskanych z NFZ wynika, iż w roku 2007 liczba chorych z rozpoznaniem mukowiscydozy w wieku 6 lat i powyżej w Polsce wynosiła 1961. Z opinii eksperta klinicznego², prezentującego stanowisko Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy, wynika, iż liczba chorych na mukowiscydozę w Polsce wynosi ok. 1100 osób, z czego ok. 660 jest zakażonych *Ps. aeruginosa*. Zmiany chorobowe dotyczą transportu sodu i wody przez komórki gruczołów wydzielania zewnętrznego. Zmienia się skład chemiczny i właściwości fizyczne śluzu oskrzelowego. Mukowiscydoza jest chorobą ogólnoustrojową o ekspresji klinicznej głównie w zakresie układu oddechowego i pokarmowego. Niewydolność oddechowa jest najczęstszym powodem przedwczesnej śmierci (ok. 90% pacjentów). Poważnym problemem są przewlekłe zakażenia układu oddechowego m.in. *Ps. aeruginosa* (pałeczką ropy błękitnej), których częstość narasta wraz z wiekiem. Wiążą się one z szybszym pogarszaniem się czynności płuc, słabszym rozwojem fizycznym, zwiększoną liczbą hospitalizacji i koniecznością stosowania antybiotyków oraz

¹ Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych. Jej zadaniem jest przygotowywanie rekomendacji dla Ministra Zdrowia dotyczących finansowania technologii medycznych ze środków publicznych.

² Dane pochodzące z rejestru chorych prowadzonego przez Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy; aktualnie raport nie jest dostępny publicznie

prawdopodobnie z większą śmiertelnością³. Szacowana liczba pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do leczenia wziewną tobramycyną zgodnie ze wskazaniami określonymi w rekomendacji wynosi ok. 86⁵ - 100⁶.

Leczenie przewlekłych zakażeń dróg oddechowych wywołanych przez *Ps. aeruginosa* obejmuje m. in. przewlekłe leczenie wziewnymi preparatami antybiotyków, zgodnie z aktualną lekowrażliwością. Najczęściej stosowane są: kolistyna i tobramycyna, a także gentamycyna. Okres terapii wziewnej wynosi od 1 do 3 m-cy i powtarza się kuracje kilka razy w roku co najmniej przez 1 rok (a nawet do 2 lat).

Obecna, standardowa terapia

W Polsce, w leczeniu chorych na mukowiscydozę w przewlekłym zakażeniu dróg oddechowych przez *Ps. Aeruginosa* stosowana jest wziewna postać kolistyny, zaś w przypadku oporności na kolistynę lub jej nietolerancji wziewna postać tobramycyny .

Proponowana terapia

Tobramycyna jest naturalnym antybiotykiem aminoglikozydowym o szczególnej aktywności wobec *Ps. aeruginosa*. Spektrum przeciwbakteryjne obejmuje *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus*. Nie wchłania się z przewodu pokarmowego i dlatego stosowana jest pozajelitowo i miejscowo.

Skuteczność proponowanej terapii

Analiza przedłożona przez wnioskodawcę wykazała wyższą skuteczność tobramycyny w porównaniu z placebo po 3 cyklach aktywnego leczenia, w zakresie następujących istotnych klinicznie punktów końcowych:

- Negatywny wynik posiewu na obecność *Pseudomonas aeruginosa (Pa)* po 24 tyg.(1 badanie): OR = 1,19 (95% CI: od 0,59 do 2,43);
- Utrzymywanie się *Ps. aeruginosa* po 24 tygodniach (1 badanie): OR = 0,64 (95% CI: od 0,37 do 1,2);
- Hospitalizacja pacjenta podczas 20 i 24-tyg. okresu obserwacji: OR = 0,56 (95% CI: od 0,31 do 1,01);
- Częstość dożylniej antybiotykoterapii przeciw *Ps. aeruginosa* (1 badanie): OR = 0,6 (95% CI: od 0,41 od 0,86); RR=0,75 (95% CI: od 0,62 do 0,91); NNT=8 (95% CI: od 5 do 24);
- Zaostrzenie choroby oskrzelowo-płucnej (1 badanie): OR = 0,63 (95% CI: od 0,36 do 1,11);
- Zmiana wartości FEV1 (pierwszosekundowa objętość wydechowa) po 24 tyg. (1 badanie): OR = 6,38 (95% CI: od 2,95 do 9,81);
- Zmiana FVC (nasilona pojemność życiowa) po 24 tyg. (1 badanie): OR = 4,6 (95% CI: od 0,93 do 8,27);
- Zawartość *Ps. aeruginosa* w płwocinie po 20 tyg. (2 badania): Średnia zmiana zawartości bakterii: w obu badaniach odnotowano spadek w grupie badanej, i wzrost w grupie kontrolnej.

Bezpieczeństwo terapii

Analiza bezpieczeństwa terapii tobramycyną w stosunku do placebo, po 3 cyklach aktywnego leczenia, wykazała występowanie:

- poważnych działań niepożądanych (1 badanie): OR = 0,34 (95% CI: od 0,16 do 0,72), NNT=7 (95% CI: od 4 do 19);

³ Wood DM, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD004197. DOI: 10.1002/14651858.CD004197.pub2.

⁵ Dane uzyskane od eksperta klinicznego, na podstawie rejestru chorych na mukowiscydozę prowadzonego przez Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy.

⁶ Dane wynikające z ekstrapolacji danych epidemiologicznych zawartych w UK Cystic Fibrosis Database (Annual Data Report 2004)

- działań niepożądanych związanych z leczeniem (1 badanie): OR = 1,02 (95% CI: od 0,47 do 2,31);
- zaburzeń związanych z układem oddechowym ogółem (nasilenie kaszlu, wzrost ilości płwociny, obniżenie FEV1) (1 badanie): OR = 0,31 (95%CI: od 0,12 do 0,78), NNT=9 (95% CI: od 5 do 31);
- szumów usznych: w 1 badaniu nie odnotowano żadnego przypadku; w 2 badaniu: $Peto$ OR = 7,71 (95% CI: od 1,19 do 31,14);
- krwioplucia (2 badania): OR = 0,85 (95% CI: od 0,59 do 1,21);
- zgonów (2 badania): $Peto$ OR=0,17 (95% CI: od 0,04 do 0,78).

Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic występowania działań niepożądanych, po 1 cyklu aktywnego leczenia, pomiędzy badanymi grupami⁷.

Ponadto w piśmiennictwie zwraca się uwagę, iż pierwsze dawki leku powinny być podawane w obecności lekarza/pielęgniarki ze względu na możliwość wystąpienia skurczu oskrzeli lub reakcji alergicznych. Podkreśla się potencjalny problem lekooporności, zwłaszcza w szpitalach, ze względu na przedostawanie się leku do otoczenia zewnętrznego w trakcie inhalacji oraz na fakt, iż u osób, które uprzednio lub jednocześnie leczonych iv aminoglikozydami istnieje ryzyko wystąpienia objawów ototoksyczności i neurotoksyczności oraz nefrotoksyczności.

Koszty terapii

Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza kosztów-efektywności tobramycyny w porównaniu do kolistyny, przygotowana z perspektywy płatnika publicznego dla 4-tyg. horyzontu czasowego wykazała:

- różnicę kosztów: 8 583,05 zł;
- Różnica efektów 0,235 [poprawa]⁸
- ICER 36 520,62 [zł/poprawa]

Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza kosztów-efektywności tobramycyny w porównaniu do placebo, dla 24-tyg. horyzontu czasowego wykazała:

- różnicę kosztów: 23 548,66 zł;
- Różnica efektów 2,1233 [QALW]⁹
- ICER 11 090,70 [zł/QALW]

Wpływ na budżet płatnika

Dostarczona przez wnioskodawcę analiza wpływu na budżet płatnika publicznego została przygotowana dla programu terapeutycznego dotyczącego terapii wziewną postacią tobramycyny u pacjentów w wieku 6 lat i powyżej z mukowiscydozą i jednocześnie przewlekłym zakażeniem układu oddechowego wywołanym przez *Ps. aeruginosa*, u których stwierdzono oporność bakterii na kolistynę lub u których występuje nietolerancja kolistyny.

Wariant podstawowy analizy, przyjęty za najbardziej prawdopodobny, zakłada dodatkowe koszty płatnika publicznego:

- w I roku realizacji programu dla 125 pacjentów: 7 444 423 zł;
- w II roku realizacji programu dla 150 pacjentów: 8 933 308 zł;
- w III roku realizacji programu dla 180 pacjentów: 10 719 969 zł.

Wariant uzupełniający analizy, przyjmujący liczbę pacjentów w oparciu o dane epidemiologiczne, zakłada dodatkowe koszty płatnika publicznego:

⁷ Na podstawie analizy efektywności klinicznej wnioskodawcy

⁸ Poprawa - odsetek pacjentów, u których zaobserwowano poprawę w skali GRC (Global Rating Change, skala służąca do klinicznej oceny stanu pacjenta) w ocenie badacza.

⁹ QALW – tydzień życia skorygowany o jakość.

- w I roku realizacji programu dla 85 pacjentów: 5 062 208 zł;
- w II roku realizacji programu dla 102 pacjentów: 6 074 649 zł;
- w III roku realizacji programu dla 122 pacjentów: 7 265 757 zł.

Z informacji uzyskanych od eksperta klinicznego oraz ekstrapolacji danych epidemiologicznych zawartych w rejestrach prowadzonych w Wielkiej Brytanii wynika, iż dane przedstawione w wariancie uzupełniającym analizy są najbardziej prawdopodobne.