



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**Colobreathe® (kolistymetazyna sodowa)**  
**we wskazaniu:**  
**leczenie przewlekłych zakażeń płuc wywołanych**  
**przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z**  
**mukowiscydozą, w wieku 6 lat i powyżej**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4350-26/2015

Data ukończenia: 20 listopad 2015

### KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Forest Laboratories UK Limited.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Forest Laboratories UK Limited 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 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Forest Laboratories UK Limited

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

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

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AE</b>	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>bd</b>	brak danych
<b>BMI</b>	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i> )
<b>CDPI</b>	kolistymetat sodowy w postaci suchego proszku do inhalacji (Colobreathe®)
<b>CF</b>	mukowiscydoza (ang. <i>cystic fibrosis</i> )
<b>CFQ</b>	<i>Cystic Fibrosis Questionnaire</i>
<b>CFQ-R</b>	kwestionariusz oceny jakości życia chorych na mukowiscydozę ( <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>cm</b>	centymetr
<b>CNEB</b>	kolistymetat sodowy podawany w nebulizacji
<b>CRD</b>	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
<b>DARE</b>	<i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i>
<b>DPI</b>	inhalator suchego proszku (ang. <i>dry powder inhaler</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EMTREE</b>	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
<b>EPAR</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>FDA</b>	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
<b>FEF<sub>25-75</sub></b>	natężony przepływ wydechowy pomiędzy 25% a 75% FVC (ang. <i>forced expiratory flow 25–75%</i> )
<b>FEV<sub>1</sub></b>	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i> )
<b>FEV1%</b>	odsetek wartości należnej FEV1
<b>FVC</b>	natężona pojemność życiowa (ang. <i>forced vital capacity</i> )
<b>GRADE</b>	<i>Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation</i>
<b>h</b>	godzina
<b>HAS</b>	<i>Haute Autorité de Santé</i>
<b>HR</b>	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>HTA</b>	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>LOCf</b>	metoda ekstrapolacji ostatniej obserwacji (ang. <i>last observation carried forward</i> )
<b>ITT,</b>	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>intention-to-treat</i> )
<b>IU</b>	jednostka międzynarodowa (ang. <i>international unit</i> )
<b>kg</b>	kilogram
<b>l</b>	litr
<b>log</b>	logarytm
<b>LS-MS/MS</b>	chromatografia cieczowa sprzężona ze spektrometrią mas (ang. <i>liquid chromatography–mass spectrometry</i> )
<b>m<sup>2</sup></b>	metr kwadratowy
<b>MCD</b>	różnica średnich zmian (ang. <i>mean change difference</i> )
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. <i>mean difference, difference in means</i> )
<b>MedDRA</b>	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>

<b>MeSH</b>	<i>Medical Subject Headings</i>
<b>mEq</b>	miliekwiwalent
<b>mg</b>	miligram
<b>MIC<sub>50</sub></b> ,	minimalne stężenie antybiotyku hamujące wzrost 50% populacji badanych szczepów
<b>MIC<sub>90</sub></b>	minimalne stężenie antybiotyku hamujące wzrost 90% populacji badanych szczepów
<b>mITT</b>	zmodyfikowana analiza ITT ( <i>modified intention-to-treat</i> )
<b>MIU</b>	million jednostek międzynarodowych (ang. <i>million international units</i> )
<b>N</b>	liczba pacjentów w badaniu/grupie badania
<b>n</b>	liczba pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie
<b>NAG</b>	N-acetylo-β-D-glukoaminidaza
<b>NEB</b>	nebulizacja
<b>NHS</b>	<i>National Health Service</i>
<b>NHS EED</b>	<i>NHS Economic Evaluation Database</i>
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora (technologii opcjonalnej) spowoduje pojawienie się jednego, dodatkowego, niekorzystnego efektu klinicznego w określonym czasie (ang. <i>number needed to harm</i> )
<b>NNT</b>	liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego, niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny w określonym czasie (ang. <i>number needed to treat</i> )
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
<b>p</b>	<i>p-value</i>
<b>PD</b>	parametry farmakodynamiczne ( <i>pharmacodynamic parameters</i> )
<b>PICOS</b>	populacja (ang. <i>population</i> ), interwencja (ang. <i>intervention</i> ), komparator (ang. <i>comparator</i> ), wyniki zdrowotne (ang. <i>outcomes</i> ), typ badania (ang. <i>study</i> )
<b>PK</b>	parametry farmakokinetyczne ( <i>pharmacokinetic parameters</i> )
<b>PP</b>	analiza wyników zgodnie z protokołem leczenia (ang. <i>per protocol</i> )
<b>pts</b>	pacjenci (ang. <i>patients</i> )
<b>QUOROM</b>	<i>Quality of Reporting of Meta-Analyses</i>
<b>RB</b>	korzyść względna (ang. <i>relative benefit</i> )
<b>RCT</b>	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. <i>risk ratio, relative risk</i> )
<b>r.ż.</b>	rok życia
<b>SAE</b>	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i> )
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
<b>SE</b>	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i> )
<b>T<sub>0</sub></b>	wartość początkowa
<b>TIS</b>	tobramycyna w nebulizacji
<b>T<sub>k</sub></b>	wartość końcowa
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>w.n.</b>	wartość należna

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści.....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie.....	8
2.2. Kompletność dokumentacji.....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe.....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii.....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	11
3.2. Problem zdrowotny .....	11
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	14
Według danych NFZ liczba pacjentów z mukowiscydozą w latach 2012-2015 wynosiła: .....	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne.....	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	16
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	16
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	17
<b>4. Ocena analizy klinicznej.....</b>	<b>19</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	19
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	20
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	20
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	21
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	23
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	27
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	28
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	28
4.2.1.2. Poszerzona analiza skuteczności praktycznej .....	31
4.2.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	31

4.2.1.4.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	33
4.3.	Komentarz Agencji.....	35
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>37</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	37
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....	37
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	38
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	39
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	39
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	40
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	40
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	41
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	42
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	43
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	43
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	44
5.4.	Komentarz Agencji.....	45
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet .....</b>	<b>46</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	46
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	46
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	47
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	48
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	50
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	51
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	52
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	53
6.4.	Komentarz Agencji.....	54
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę.....</b>	<b>56</b>
<b>8.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....</b>	<b>57</b>
<b>9.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>58</b>
<b>10.</b>	<b>Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów .....</b>	<b>60</b>
10.1.	Opinie ekspertów klinicznych .....	60
	Do AOTMiT nie wpłynęła żadna opinia ekspercka. ....	60
10.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów .....	60
	Do AOTMiT wpłynęła 1 opinia z organizacji reprezentujących pacjentów.....	60
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski.....</b>	<b>61</b>
<b>12.</b>	<b>Źródła .....</b>	<b>67</b>
<b>13.</b>	<b>Załączniki .....</b>	<b>69</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami      PLR.4600.2473(1).2015.MR  
21.09.2015 r.

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - **Colobreathe (kolistymetat sodowy)**, proszek do inhalacji, 56 kapsułek twardych oraz 1 inhalator proszkowy, kod EAN 5909991210380
  - Wnioskowane wskazanie:  
*Leczenie przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku 6 lat i powyżej*
- 

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

- lek refundowany dostępny w aptece na receptę
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- ryczałt
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
- 

Podmiot odpowiedzialny

Forest Laboratories UK Limited  
Whiddon Valley, Barnstaple, North Devon,  
Wielka Brytania, EX32 8NS

---

Wnioskodawca

Actavis Polska,  
ul. Marynarska 15,  
02-674 Warszawa

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 21.09.2015 znak PLR.4600.2473(1).2015.MR (data wpływu do AOTMiT 23.09.2015) 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. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- **Colobreathe (kolistymetat sodowy)**, proszek do inhalacji, 56 kapsułek twardych oraz 1 inhalator proszkowy, kod EAN 5909991210380.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 19.10.2015, znak AOTMiT-OT-4350-26/TT/2015. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 03.11.2015 pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.2473(3).2015.MR z dnia 03.11.2015.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza efektywności klinicznej dla leku Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku  $\geq 6$  lat, ██████████, Kraków, sierpień 2015.
- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku  $\geq 6$  lat, ██████████, Kraków, sierpień 2015.
- Analiza ekonomiczna dla leku Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku  $\geq 6$  lat, ██████████, Kraków, sierpień 2015.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku  $\geq 6$  lat, ██████████, Kraków, sierpień 2015.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku  $\geq 6$  lat, ██████████, Kraków, sierpień 2015.

Ostatecznie, zweryfikowane analizy HTA, po otrzymaniu uzupełnienia uwag przesłanych pismem z dnia 22.10.2015 znak PLR.4600.2473(2).2015.MR w ocenie analityków Agencji nie spełniały wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Niezgodności analiz wnioskodawcy z wymaganiami minimalnymi (wg Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych)**

Rodzaj niezgodności	Komentarz AOTMiT
<b>Analiza wpływu na budżet</b>	
Nie spełniono założenia art. 15 Ustawy o refundacji, zgodnie z którym dopuszcza się tworzenie odrębnej grupy limitowej, w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny. Wyjaśnienie: w ramach analizy klinicznej założono porównywalna skuteczność wnioskowanego leku i komparatorów ( <b>§ 6. ust. 5 rozporządzenia</b> )	W przekazanym uzupełnieniu, Wnioskodawca wskazał, iż z badania Cameron 2014 wynika, że leczenie preparatem Colobreathe wiąże się z poprawą jakości życia pacjentów. Należy jednak podkreślić że populacja pacjentów włączona do badania Cameron 2014 była niezgodna z populacją wnioskowaną (do badania Cameron 2014 włączono pacjentów którzy wcześniej stosowali kolistynę i wykazali nietolerancję bądź niski compliance) a badanie zostało przeprowadzone na bardzo nielicznej grupie pacjentów (13



	<p>osób). Ponadto autorzy badania podkreślają, iż niezbędne są badania długoterminowe w celu oceny czy efekt się utrzyma oraz czy przełoży się na poprawę efektów klinicznych u leczonych pacjentów.</p> <p>W badaniu COLO/DPI/02/05 włączonym do analizy klinicznej nie wykazano różnicy istotnej statystycznie w jakości życia i nie analizowano compliance.</p> <p>Dodatkowo nie analizowano możliwości włączenia preparatu Colobreathe do wspólnej grupy limitowej (106.0, Antybiotyki peptydowe - kolistyna) z preparatem Colistin TZF zawierającym tą samą substancję czynną: Colistinum. Postępowanie takie było by zgodne z art. 15 ust. 2 Ustawy o refundacji czyli kwalifikacji do wspólnej grupy limitowej leku posiadającego tą samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania przy tych samych wskazaniach refundacyjnych oraz podobnej skuteczności. Obliczenia zakładające włączenie preparatu Colobreathe do grupy limitowej (106.0, Antybiotyki peptydowe - kolistyna) zostały przedstawione w Rozdziale „6.3.3. Obliczenia własne Agencji”.</p>
--	---

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Colobreathe (kolistymetat sodowy), proszek do inhalacji, 56 kapsułek twardych oraz 1 inhalator proszkowy, kod EAN 5909991210380
<b>Kod ATC</b>	przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, polimiksyne. Kod ATC:J 01 XB 01
<b>Substancja czynna</b>	kolistymetat sodowy
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat i powyżej.
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka produktu Colobreathe to jedna kapsułka wziewnie dwa razy na dobę (przerwa pomiędzy przyjmowaniem dawek powinna być jak najbardziej zbliżona do 12 godzin).
<b>Droga podania</b>	Produkt Colobreathe podaje się wziewnie.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Kolistymetat sodowy jest cyklicznym antybiotykiem polipeptydowym pochodzącym ze szczepu <i>Bacillus polymyxa</i> var. <i>colistinus</i> i należącym do grupy polimiksyn. Polimiksyne działają poprzez uszkodzenie błony komórkowej, czego fizjologicznym następstwem jest śmierć bakterii. Polimiksyne działają wybiórczo na bakterie Gram-ujemne, które posiadają hydrofobową błonę zewnętrzną.

Źródło: ChPL Colobreathe,

Oprócz wnioskowanego produktu leczniczego dopuszczone do obrotu są również inne opakowania -8 kapsułek.

Źródło: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=30915> [dostęp: 19.10.2015]

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	13/02/2012
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Colobreathe jest wskazany w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku 6 lat i powyżej.
<b>Status leku sierocego</b>	NIE
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	nd.

Źródło: ChPL Colobreathe

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia nie była dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek refundowany dostępny w aptece na receptę
Poziom odpłatności	ryczałt
Grupa limitowa	Utworzenie nowej grupy limitowej
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Produkt leczniczy Colobreathe jest wskazany w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku 6 lat i powyżej.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	nie dotyczy

#### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy refundacji produktu leczniczego Colobreathe w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku 6 lat i powyżej. Wskazanie w pełni zgodne ze wskazaniem z charakterystyki produktu leczniczego Colobreathe.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją – utworzenie nowej grupy limitowej grupa limitowa nie są zasadne wobec zapisów ustawy o refundacji. 2) Nie spełniono założenia art. 15 Ustawy o refundacji, zgodnie z którym dopuszcza się tworzenie odrębnej grupy limitowej, w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny. Wyjaśnienie: w ramach analizy klinicznej założono porównywalną skuteczność wnioskowanego leku i komparatorów (§ 6. ust. 1 pkt 9 rozporządzenia), (§ 6. ust. 5 rozporządzenia).

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja i Klasyfikacja

ICD10: E84 – Zwłóknienie wielotorbielowate [cystic fibrosis]

Mukowiscydoza (zwłóknienie torbielowate, ang. Cystic Fibrosis, CF). Mukowiscydoza jest najczęstszą uwarunkowaną genetycznie chorobą rasy białej o autosomalnym recesywnym sposobie dziedziczenia. W patogenezie choroby podstawową rolę odgrywają mutacje genu CFTR (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) zlokalizowanego na długim ramieniu chromosomu siódmego. Produktem genu jest białko CFTR odpowiedzialne za prawidłowy przezłonowy transport jonów. Mutacje i wynikające z nich zaburzenia transportu jonów są przyczyną zaburzeń zewnątrzwydzielniczej funkcji gruczołów, głównie w układzie pokarmowym i oddechowym. Podstawowy, wrodzony defekt dotyczy zaburzeń przewodzenia

blonowego kanału chlorkowego. W układzie oddechowym w efekcie zaburzeń funkcji białka CFTR dochodzi do zmniejszenia warstwy zolowej płynu okołorzęskowego, zmiany jego właściwości fizykochemicznych, osłabienia ruchu rzęsek i upośledzenia mechanizmów oczyszczania śluzowo-rzęskowego. Zaburzenia jonowe prowadzą dodatkowo do produkcji nieprawidłowych glikoprotein i glikolipidów błony komórkowej, ułatwiających adhezję bakterii do komórek nabłonka. Zastój gęstej wydzieliny sprzyja przewlekłym zakażeniom bakteryjnym i tworzeniu biofilmu utrudniającego dostęp komórek fagocytujących i leków. Przewlekły proces zapalny stopniowo prowadzi do uszkodzenia ścian oskrzeli i powstania rozstrzeni, a wokół nich występuje proces włóknienia.

Zgodnie z ICD-10 klasyfikacja mukowiscydozy obejmuje:

1. CF z objawami ze strony układu oddechowego (E84.0);
2. CF z objawami z przewodu pokarmowego (E84.1);
3. CF z objawami ze strony innych narządów (E84.8);
4. CF nieokreślona (E84.9).

Natomiast pojedyncze, izolowane objawy u chorych, u których zidentyfikowano przynajmniej jedną mutację genu CFTR, nie są klasyfikowane jako mukowiscydoza. Zalicza się je do grupy chorób zależnych od mutacji CFTR (ang. CFTR-related disorders). Są to:

- przewlekłe zapalenie trzustki;
- alergiczna aspergilloza oskrzelowo-płucna;
- rozsiane rozstrzenie oskrzeli;
- rozsiane zapalenie oskrzelików (*panbronchiolitis*);
- azoospermia obstrukcyjna;
- stwardniające zapalenie dróg żółciowych;
- przejściowa hipertrypsynogenemia noworodków.

Chorzy na mukowiscydozę są bardzo podatni na infekcje bakteryjne, a głównym patogenem w CF (rozpowszechnienie u dorosłych ok. 80%) jest *Pseudomonas aeruginosa* - gram-ujemna bakteria izolowana z płwociny chorych dzieci i dorosłych. Do innych szczepów dobrze znanych, lecz mniej powszechnych bakterii zajmujących dolne drogi oddechowe u chorych na CF należą: *Stenotrophomonas maltophilia*, *Staphylococcus aureus* odporne na metycylinę, *Achromobacter xylosoxidans* oraz naturalnie odporna na większość znanych antybiotyków (w tym na kolistymetat sodowy) *Burkholderia cepacia* (Koerner-Rettberg 2014).

Nie istnieje uniwersalnie przyjęta i zaakceptowana definicja przewlekłego zakażenia *P. aeruginosa*, gdyż jest ona oparta o badania mikrobiologiczne, których wyniki są zależne od częstości wykonywanych prób (badań) (Pressler 2011). W literaturze można znaleźć wiele definicji przewlekłego zakażenia *P. aeruginosa*, począwszy od definicji ustalonej w Kopenhadze z 1977 roku, poprzez opublikowaną przez Pressler *et al.* z 2006 i 2009 roku.

Według najczęściej stosowanej definicji, 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.

Zgodnie z rekomendacjami EuroCareCF Working Group z 2011 roku zalecane jest w ciągu okresu 1 roku:

- wykonanie minimum 6 badań z w oddzielnych miesiącach (w przypadku płwociny), lub
- wykonanie minimum 8 badań w oddzielnych miesiącach (w przypadku wymazu z kaszlu, aspiratu nosogardzieli).

Definicja przewlekłego zakażenia wywołanego przez *P. aeruginosa* proponowana przez tą grupę roboczą to 50% lub więcej dodatnich wyników próbek w ciągu ostatnich 12 miesięcy (Pressler 2011).

## Epidemiologia

Dziedziczenie autosomalne recesywne, nosiciele stanowią 2-5 % populacji. Częstość występowania szacowana na 1/ 2500 – 5000 urodzeń, co oznacza, że rocznie rodzi się 60-120 dzieci z mukowiscydozą. Średni czas życia chorego na mukowiscydozę wynosi w USA 25 lat, zaś w Polsce – ok. 18 lat (choć także są chorzy w Polsce w wieku powyżej 40 lat).

W Europie częstość występowania wynosi od 1/1 800 urodzeń (Słowenia) do 1/25 000 urodzeń (Finlandia); w Polsce 1/5 000. Bezobjawowi nosiciele 1 allela zmutowanego genu stanowią 2-5% białej populacji. Mutacje genu CF najczęściej występują w populacjach Europy Północno-Zachodniej i Środkowej. W Polsce żyje około 1500 osób chorych na CF, w tym około 500 w wieku >18 lat (Gajewski 2013, Farrell 2008).

Zakażenie pałeczką ropy błękitnej (*Pseudomonas aeruginosa*) dotyczy około 60%-80% chorych, w tym ponad 80% chorych dorosłych. Spośród zakażonych pałeczką ropy błękitnej około 2% jest zakażonych pałeczką oporną na kolistyny. Dodatkowo, część pacjentów (w Polsce 10 – 15%) wykazuje cechy nietolerancji kolistyny, wywołującej u nich przewlekłe nasilenie duszności i zaostrzenie choroby podstawowej, związane z nasileniem zmian obturacyjnych niezależnym od infekcji (Kołodziej 2004).

### Przebieg naturalny i rokowanie

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 powoli postępująca destrukcja oskrzeli z zajęciem mięszu płuc, co prowadzi do niewydolności oddechowej i zgonu. Hipoksemia sprzyja rozwojowi nadciśnienia płucnego.

Średni wiek w chwili śmierci wynosi obecnie w Polsce ~22 lata (choć najstarsi żyjący w Polsce pacjenci mają >40 lat). W Polsce dorośli stanowią >33% chorych, podczas gdy w Stanach Zjednoczonych >48%, a w Wielkiej Brytanii >55% (Szczeklik 2014).

Ponieważ najczęstszą przyczyną zgonu (>90%) jest niewydolność oddechowa, wskaźniki czynnościowe układu oddechowego (zwłaszcza FEV<sub>1</sub>) mają największą wartość rokowniczą. Do niedawna połowa chorych z FEV<sub>1</sub> <30% lub PaCO<sub>2</sub> > 59 mm Hg, bądź PaO<sub>2</sub> <55 mm Hg umierała przed upływem 24 miesięcy.

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

[źródło: Szczeklik 2014, Zalecenia PTM 2009, McKone 2006, Skorupa 2013, PGRM 2000, PGRM 2002]

### Diagnostyka

Wprowadzone w 2009 roku w całej Polsce badanie przesiewowe ma czułość ~96%. Na podstawie objawów rozpoznanie ustala się zwykle we wczesnym dzieciństwie. Rozpoznanie CF po 18 rż. jest rzadkie (<4% chorych) i dotyczy przypadków choroby o łagodnym przebiegu. Podejrzenie choroby na podstawie objawów klinicznych lub wywiadu rodzinnego wymaga potwierdzenia laboratoryjnego.

Podejrzenie na podstawie objawów klinicznych lub stwierdzenia mukowiscydozy u rodzeństwa.

Potwierdzenie na podstawie występowania ≥1 z następujących:

1. **stężenie jonu chlorkowego w pocie** ≥60 mmol/l w 2 pomiarach wykonanych w różnych dniach
2. wykazanie znanych, prowadzących do choroby **mutacji obu alleli genu CFTR** (zalecane u wszystkich chorych; ma podstawowe znaczenie w przypadku niediagnostycznego wyniku testu potowego)
3. **nieprawidłowy wynik pomiaru przelnabłonkowej różnicy potencjałów** w błonie śluzowej nosa lub przelnabłonkowego transportu jonów w biopsji odbyticy (badania niewykonywane w Polsce).

### Leczenie i cele leczenia

W kompleksowe i wielospecjalistyczne leczenie mukowiscydozy zaangażowany jest m.in. pulmonolog, fizjoterapeuta, psycholog i dietetyk. Celem leczenia jest oczyszczanie drzewa oskrzelowego z wydzieliny, poprawa odżywienia, prewencja i leczenie zakażeń, zapobieganie powikłaniom i ich terapia.

Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy z 2009 roku leczenie obejmuje więc:

- profilaktykę i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej;
- leczenie żywieniowe i terapię niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki;
- leczenie chorób towarzyszących i powikłań mukowiscydozy

Leczenie zmian oskrzelowo-płucnych wymaga skojarzonego stosowania fizjoterapii, antybiotykoterapii, leczenia przeciwzapalnego, mukolityków, leków rozszerzających oskrzela. Celem fizjoterapii jest systematyczne usuwanie wydzieliny zalegającej w drogach oddechowych. Cel ten jest realizowany za pomocą różnych technik drenażowych, dobieranych indywidualnie dla każdego chorego. Antybiotyki stosuje się w przypadku nowych zakażeń oskrzelowo-płucnych, oraz w zaostrzeniu przewlekłych zmian zapalnych. W przypadku stwierdzenia przewlekłego zakażenia dróg oddechowych przez *Pseudomonas aeruginosa* wskazane jest przewlekłe leczenie wziewne antybiotykiem, zgodnie z aktualną lekowalnością. Najczęściej stosowane są: kolistyna, i tobramycyna.

**Tabela 6. Dawkowanie antybiotyków stosowanych wziewnie u chorych na mukowiscydozę.**

Nazwa leku	Dawka jednorazowa	Liczba dawek/dobę
colistyna	250000 jm-1000000 jm	2
tobramycyna	40-300 mg	2

Źródło: Stanowisko Polskiej Grupy Roboczej Mukowiscydozy 2002.

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ liczba pacjentów z mukowiscydozą w latach 2012-2015 wynosiła (na podstawie pisma NFZ z dnia 2.11.2015r.):

**Tabela 7. Liczba pacjentów z mukowiscydozą (wg ICD-10 E84) w latach 2012-2015**

Lata	Liczba pacjentów (niepowtarzalny PESEL)
2012	3030
2013	3174
2014	2752
2015*	2342

\*Dane za niepełny okres;

**Tabela 8. Wiek pacjentów z mukowiscydozą (wg ICD-10 E84)**

Lata	2012	2013	2014	2015*
Średnia	15,36403	16,1046	18,09956	17,4509
Odchylenie standardowe	17,02067	17,10083	18,41651	17,24624

\*Dane za niepełny okres;

**Tabela 9. Liczba pacjentów (niepowtarzalny numer PESEL) stosujący leki zawierające COLISTIMETHATUM NATRICUM z rozpoznaniem wg ICD-10 E84**

Lata	Liczba z PESEL pacjenta
2012	637
2013	662
2014	729
2015*	556

\*Dane za niepełny okres;

**Tabela 10. Liczba pacjentów (niepowtarzalne numery PESEL) leczonych substancją czynną tobramycinum w ramach programu lekowego: Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (wg ICD-10 E84).**

Lata	Liczba pacjentów (niepowtarzalny PESEL)
2012	73
2013	82
2014	92
2015*	94

\*Dane za niepełny okres;

**Tabela 11. Liczba pacjentów stosujący tobramycynin w ramach programu lekowego: Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą ICD-10 E84 stosujący uprzednio colistinum (COLISTIMETHATUM NATRICUM).**

Lata	Liczba pacjentów (niepowtarzalny PESEL)
2012	26
2013	24
2014	24
2015*	16

\*Dane za niepełny okres;

Według [redacted] roczna liczebność populacji obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana wynosi 800 osób, natomiast roczna liczebność populacji w Polsce z przewlekłym zakażeniem płuc przez *P. aeruginosa* z mukowiscydozą, w wieku 6 lat i powyżej, u której oceniana technologia będzie stosowana jeśli zostanie wydana decyzja o refundacji leku wynosi 400 osób.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Standardowo na świecie, w utrwalonym leczeniu zakażenia dróg oddechowych przez *Pseudomonas aeruginosa* wskazane jest przewlekłe podawanie antybiotyku w inhalacji. Stosowane są: kolistyna, tobramycyna, bądź aztreonam. Leczenie może być prowadzone w trybie ciągłym (kolistyna) lub sekwencyjnym (tobramycyna). Przed podaniem antybiotyku do inhalacji zaleca się przyjęcie leku rozszerzającego oskrzela i wykonanie zabiegu fizjoterapeutycznego. W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano strony internetowe polskich i zagranicznych towarzystw zajmujących się leczeniem chorych na mukowiscydozę.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 21-24.10.2015. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 12. Przegląd interwencji postępowania klinicznego w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa***

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje									
Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy 2009	W przypadku stwierdzenia przewlekłego zakażenia dróg oddechowych przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , wskazane jest przewlekłe leczenie wziewne antybiotykiem, zgodnie z aktualną lekowrażliwością. Najczęściej stosowane są: kolistyna i tobramycyna. Leczenie może być prowadzone w trybie ciągłym (kolistyna) lub sekwencyjnym (tobramycyna). Preparaty tobramycyny, zarejestrowane wyłącznie do stosowania w inhalacji, są bardziej skuteczne w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u chorych na mukowiscydozę. Stosuje się je u chorych w wieku 6 lat i więcej; w średnim lub dużym zaawansowaniu zmian płucnych – dla poprawy funkcji płuc i zmniejszenia częstości zaostrzeń, u chorych z niewielkimi objawami płucnymi lub asymptomatycznych – do ograniczenia częstości zaostrzeń. Przed inhalacją antybiotyku zaleca się podanie leku rozszerzającego oskrzela i wykonanie zabiegu fizjoterapeutycznego. Do antybiotykoterapii wziewnej należy stosować nebulizatory z regularnie wymienianym filtrem lub usuwać powietrze wydechowe na zewnątrz pomieszczenia. Poniżej w tabeli zamieszczono dawkowanie antybiotyków stosowanych wziewnie u chorych na mukowiscydozę.									
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Nazwa leku</th> <th>Dawkowanie</th> <th>Liczba dawek/dobę</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>kolistyna</b></td> <td>500 000–2 000 000 j.m.</td> <td>2–3</td> </tr> <tr> <td><b>tobramycyna</b></td> <td>300 mg</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table>	Nazwa leku	Dawkowanie	Liczba dawek/dobę	<b>kolistyna</b>	500 000–2 000 000 j.m.	2–3	<b>tobramycyna</b>	300 mg	2
	Nazwa leku	Dawkowanie	Liczba dawek/dobę							
	<b>kolistyna</b>	500 000–2 000 000 j.m.	2–3							
<b>tobramycyna</b>	300 mg	2								



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>European Cystic Fibrosis Society (ECFS) 2014</b> <b>Ogólnoświatowe</b></p>	<p>Nieleczone nowe zakażenia <i>P. aeruginosa</i> będą prowadzić do przewlekłych zakażeń, które są związane z pogarszającą się funkcją płuc, wzmożonymi zaostrzeniami i wyższą śmiertelnością. Leczenie początkowe i leczenie nowych zakażeń wywołanych przez <i>P. aeruginosa</i> u chorych z mukowiscydozą powinno się rozpocząć natychmiast (nie później niż 4 tygodnie od uzyskania pozytywnego wyniku badań kultur bakterii). Żaden ze schematów leczenia nie jest preferowany z uwagi na lepszą skuteczność. Opcje terapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tobramycyna, roztwór do inhalacji przez 28 dni (TIS);</li> <li>• kolistyna w nebulizacji w skojarzeniu z doustną cyprofloksacyną do 3 miesięcy</li> </ul> <p>Leczenie przewlekłego zakażenia płuc wywołanego przez <i>P. aeruginosa</i> u chorych z CF w wieku od 6 lat obejmuje długookresową antybiotykoterapię wziewną (inhalacje) w celu zredukowania zaostrzeń płucnych, poprawy funkcjonowania płuc i objawów oddechowych i jest częścią terapii standardowe</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tobramycyna, roztwór do inhalacji (TIS) bądź w postaci DPI (TOBI Podhaler) przez 28 dni w dawce 300 mg 2 razy/dobę</li> <li>• aztreonam w postaci wziewnej jest rekomendowany jako alternatywne leczenie</li> <li>• <b>kolistyna (2 MU 2 razy/dobę) stosowana powszechnie w Europie, dostępna również w postaci DPI</b></li> </ul> <p>Specjalista fizjoterapeuta powinien doradzić w jakiej postaci wziewnej leki powinny być stosowane.</p>
<p><b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Anglia 2013</b></p>	<p>Są 3 główne cele terapii antybiotykowej 1) wyeliminowanie okresowych ostrych zakażeń <i>P. aeruginosa</i> płuc, 2) stłumienie przewlekłych zakażeń u pacjentów przewlekle zakażonych <i>P. aeruginosa</i>, 3) leczenie zaostrzeń u chorych przewlekle zakażonych <i>P. aeruginosa</i>. Leczenie ma także na celu utrzymanie prawidłowej funkcji płuc i jakości życia pacjenta. Zalecane opcje leczenia przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>P. aeruginosa</i> u chorych z mukowiscydozą to: wziewne antybiotyki takie jak tobramycyna a bo kolistymetat sodowy w nebulizacji.</p> <p>Leczenie pierwszego rzutu przewlekłych zakażeń płuc <i>P. aeruginosa</i> rutynowo rozpoczyna się kolistymetatem sodowym w nebulizacji ( o ile nie jest przeciwwskazany ), wybór ten jest w dużej mierze oparty na kosztach. Tobramycyna DPI – jest rekomendowana jedynie jeśli tobramycyna w postaci nebulizacji jest rozważana jako odpowiednie leczenie czyli w sytuacjach gdy są przeciwwskazania do stosowania kolistymetatu sodowego, jest on nietolerowany lub jest interwencją o nieodpowiedniej skuteczności klinicznej oraz jeśli producent leku zapewnia jego finansowanie w ramach opieki NHS.</p> <p><b>Kolistymetat sodowy DPI – jest rekomendowany jedynie jeśli chory może odnieść korzyść kliniczną z terapii przewlekłej kolistymetatem sodowym, lecz nie toleruje leku w postaci nebulizacji</b> (w przeciwnym razie należy stosować tobramycyna DPI) oraz jeśli producent leku zapewnia jego finansowanie w ramach opieki NHS.</p>
<p><b>Cystic Fibrosis Foundation USA 2013</b></p>	<p>Zalecane leczenie przewlekłego zakażenia płuc wywołanego przez <i>P. aeruginosa</i> u pacjentów z mukowiscydozą to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tobramycyną stosowaną w celu polepszenia czynności płuc, jakości życia oraz zmniejszenia zaostrzeń.</li> <li>• aztreonam w inhalacji celu polepszenia czynności płuc oraz zmniejszenia zaostrzeń</li> </ul>
<p><b>European Respiratory Society i International Society for Aerosols in Medicine (ERS/ISAM) Ogólnoświatowe 2011</b></p>	<p>Zalecane leczenie zakażenia płuc wywołanego przez <i>P. aeruginosa</i> u pacjentów z mukowiscydozą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tobramycyna (roztwór do inhalacji, DPI);</li> <li>• kolistyna (roztwór do inhalacji);</li> <li>• aztreonam (roztwór do inhalacji);</li> </ul>

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Do dnia opublikowania analizy weryfikacyjnej nie otrzymano odpowiedzi.

## 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.42 obecnie we wnioskowanym wskazaniu finansowany ze środków publicznych w Polsce refundowane są trzy leki:

- Colistinum (Colistin TZF, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji lub inhalacji, 1000000 U), należący do grupy limitowej 106.0, Antybiotyki peptydowe - kolistyna –refundacja apteczna.
- Tobramycinum (Bramitob, roztwór do nebulizacji) należący do grupy limitowej 1081.0, Tobramycinum – bezpłatnie w ramach programu lekowego.



- Tobramycynium (Tobi, płyn do inhalacji z nebulizatora) należący do grupy limitowej 1081.0, Tobramycynium- bezpłatnie w ramach programu lekowego.

Obecnie w Polsce [stan na: listopad 2015 r.] realizowane są 1 program lekowy:

- „Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E 84)”

Program ten obejmują pacjentów z udokumentowanymi przewlekłymi zakażeniami płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa*, którzy wykazali oporność na kolistynę lub udokumentowana nietolerancją kolistyny.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Obecnie we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych refundowane są: kolistyna w nebulizacji (w ramach sprzedaży aptecznej) oraz tobramycyna w nebulizacji (w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą” ICD-10 E 84 – u chorych z opornością lub nietolerancją kolistyny). A także aztreonam w nebulizacji sprowadzany w ramach importu docelowego.

Wśród leków wskazanych w leczeniu przewlekłego zakażenia płuc wywołanego przez *P. aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą przez zagraniczne wytyczne kliniczne, znajduje się kolistyna i tobramycyna, a także aztreonam w inhalacji. Rekomendacje NICE z 2013 podobnie jak wytyczne polskie, zalecają zastosowanie kolistymetatu sodowego w nebulizacji (o ile nie jest przeciwwskazany) jako leczenie pierwszego rzutu przewlekłych zakażeń płuc *P. aeruginosa*. Natomiast tobramycyna jest rekomendowana jedynie w sytuacjach gdy istnieją przeciwwskazania do stosowania kolistymetatu sodowego, jest on nietolerowany lub jest interwencją o nieodpowiedniej skuteczności klinicznej. Kolistymetat sodowy DPI – jest rekomendowany jedynie jeśli chory może odnieść korzyść kliniczną z terapii przewlekłej kolistymetatem sodowym, lecz nie toleruje leku w postaci nebulizacji. Ogólnoświatowe (ECFS) rekomendacje z 2014r, zalecają zastosowanie wziewnej tobramycyny i kolistyny, także w postaci DPI. Aztreonam w postaci wziewnej jest rekomendowany jako alternatywne leczenie. W przypadku rekomendacji CFF 2013 i ECFS 2012 zarówno tobramycyna jak i aztreonam są zalecane. Żaden z preparatów nie jest preferowany z uwagi na lepszą skuteczność. Należy jednak zaznaczyć, że rekomendacje ECFS 2012 zalecają także kolistynę w postaci roztworu do inhalacji, podczas gdy CFF 2013 zaznaczają, że obecnie istniejące dowody są niewystarczające, aby zalecać bądź nie zalecać stosowania kolistyny wziewnie.

Jako potencjalne komparatory dla ocenianej interwencji wnioskodawca rozważył kolistynę w nebulizacji oraz tobramycynę w nebulizacji. Wnioskodawca odrzucił natomiast jako komparatory tobramycynę DPI (droga podania zbieżna z analizowaną interwencją), a także aztreonam, argumentując decyzję brakiem stosowania obu leków w polskiej praktyce klinicznej, brak rekomendacji PTM oraz brak refundacji w Polsce. W opinii AOTMiT wybór jest zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych (...). Według najnowszych polskich wytycznych kolistymetat sodowy w nebulizacji (kolistyna) jest stosowany jako leczenie pierwszego rzutu przewlekłych zakażeń płuc *P. aeruginosa*. Tobramycyna jest stosowana jedynie w ramach programu lekowego w przypadku gdy są przeciwwskazania do stosowania kolistymetatu sodowego bądź jest on nietolerowany. Jednakże ze względu na sposób finansowania obu antybiotyków w Polsce i zastosowanie ich w praktyce klinicznej według Analityków Agencji najbardziej adekwatnym komparatorem wydaje się jedynie kolistyna w postaci nebulizacji, która może być częściowo wyparta przez preparat Colobreathe. Także rekomendacje NICE 2013 i HAS 2013 wskazują na kolistynę w postaci nebulizacji jako odpowiedni komparator. Wnioskodawca nie uwzględnił w analizie preparatu aztreonam jako komparatora, który jest rekomendowany przez European Cystic Fibrosis Society 2014, Cystic Fibrosis Foundation 2013, European Respiratory Society i International Society for Aerosols in Medicine (ERS/ISAM) 2011. Ponadto aztreonam jest finansowany ze środków publicznych w ramach importu docelowego we wskazaniu mukowiscydoza, ale u znikomej liczby pacjentów (2 pacjentów w 2015 roku).

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Kolistyna w nebulizacji</p> <p>oraz</p> <p>Tobramycyna w nebulizacji</p>	<p>(...) „ Z przeprowadzonej analizy dotyczącej wyboru technologii alternatywnej (komparatora) dla ocenianej interwencji (produkt leczniczy Colobreathe) wynika, że postępowaniem stanowiącym w Polsce aktualną i jednocześnie finansowaną praktykę kliniczną jest – w docelowej grupie chorych – stosowanie kolistyny w nebulizacji oraz w grupie chorych z nietolerancją kolistyny w nebulizacji – stosowanie tobramycyny w nebulizacji. Są to jednocześnie postępowania zgodne z polskimi i międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi oraz jedyne opcje terapeutyczne, które w opinii eksperta klinicznego stanowią adekwatne komparatory dla kolistyny w postaci proszku do inhalacji (DPI).”</p>	<p>Wybór jest zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych (...). Jako potencjalne komparatory dla ocenianej interwencji Wnioskodawca rozważył kolistynę w nebulizacji oraz tobramycynę w nebulizacji. Wnioskodawca odrzucił natomiast jako komparatory tobramycynę DPI (droga podania zbieżna z analizowaną interwencją), a także aztreonam, argumentując decyzję brakiem stosowania obu leków w polskiej praktyce klinicznej, brak rekomendacji PTM oraz brak refundacji w Polsce. W opinii AOTMiT wybór jest zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych (...). Według najnowszych polskich wytycznych kolistymetaz sodowy w nebulizacji (kolistyna) jest stosowany jako leczenie pierwszego rzutu przewlekłych zakażeń płuc P. aeruginosa. Tobramycyna jest stosowana jedynie w ramach programu lekowego w przypadku gdy są przeciwwskazania do stosowania kolistymetazu sodowego bądź jest on nietolerowany. Jednakże ze względu na sposób finansowania obu antybiotyków w Polsce i zastosowanie ich w praktyce klinicznej według Analityków Agencji najbardziej adekwatnym komparatorem wydaje się jedynie kolistyna w postaci nebulizacji, która może być częściowo wyparta przez preparat Colobreathe. Także rekomendacje NICE 2013 i HAS 2013 wskazują na kolistynę w postaci nebulizacji jako odpowiedni komparator.</p> <p>Wnioskodawca nie uwzględnił w analizie preparatu aztreonam jako komparatora, który jest rekomendowany przez European Cystic Fibrosis Society 2014, Cystic Fibrosis Foundation 2013, European Respiratory Society i International Society for Aerosols in Medicine (ERS/ISAM) 2011. Ponadto aztreonam jest finansowany ze środków publicznych w ramach importu docelowego we wskazaniu mukowiscydoza, ale u znikomej liczby pacjentów (2 pacjentów w 2015 roku).</p>

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci z mukowiscydozą w wieku 6 lat i powyżej, z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia, m.in. z zakażeniem innym niż przewlekłe, bez zakażenia, w wieku < 6 lat, z zakażeniem nie współistniejącym z mukowiscydozą	Brak uwag
Interwencja	Colobreathe (kolistymetat sodowy), 1662500 j.m., proszek do inhalacji (DPI, przy użyciu inhalatora TURBOSPIN), dawka: 125 mg kolistymetatu sodowego wzięwnie 2 razy/dobę	Inna substancja czynna, inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia sposób podania, m.in. DPI aplikowane przy pomocy innego inhalatora, inna postać leku niż DPI, inny sposób podania np. dożylny, inny schemat dawkowania	Dawkowanie, czas trwania terapii zgodny z ChPL Colobreathe. Ponadto w ChPL zamieszczono informację, że skuteczność Colobreathe została udowodniona w ramach badania trwającego 24 tygodnie. Jeśli lekarz stwierdzi skuteczność leczenia, – może ono być przedłużone ponad 24 tygodnie.
Komparatory	Kolistyna (podawana w nebulizacji) Tobramycyna (podawana w nebulizacji) (dawkowanie zgodne z ChPL dla danego produktu leczniczego).	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia (inna substancja czynna, inny sposób podania m.in. w postaci DPI).	Brak porównania z aztreonamem co odzwierciedlałoby aktualną praktykę kliniczną na świecie. Zgodnie z pismem otrzymanym z Ministerstwa Zdrowia, aztreonam jest finansowany ze środków publicznych w ramach importu docelowego we wskazaniu mukowiscydoza, aczkolwiek w znikomej liczbie pacjentów (2 pacjentów w 2015 roku).
Punkty końcowe	FEV1%, FVC, FEF25-75, ocena leczenia przez pacjenta (łatwość obsługi inhalatora), dodatkowa antybiotykoterapia compliance, ocena oporności na antybiotyki, jakość życia, preferencje pacjenta, zaostżenia , utrata z leczenia, zgony, zdarzenia niepożądane	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia <sup>1</sup> (parametry PK, PD etc) <sup>1</sup>	Brak uwag
Typ badań	Badania RCT, a jedynie w przypadku braku badań RCT dla poszczególnych porównań inne badania o charakterze porównawczym	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia	Brak uwag
Status publikacji	Prace opublikowane w formie pełnotekstowej, doniesienia konferencyjne (abstrakty, postery) <sup>2</sup>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia m.in. opracowania wtórne, listy, komentarze	Brak uwag

<sup>1</sup>Ponadto kryterium wykluczenia stanowił nieadekwatny sposób przedstawienia wyników, uniemożliwiający ekstrakcję danych dla ocenianych interwencji, a także brak punktów końcowych istotnych z punktu widzenia jednostki chorobowej (np. ocena funkcji płuc) oraz brak dodatkowych danych do badań już włączonych. <sup>2</sup>Dopuszczono możliwość włączenia do analizy głównej dokumentów, w których dostępne będą dodatkowe dane do badań włączonych do analizy głównej na podstawie wyników wyszukiwania w bazach informacji medycznej, dostarczonych przez Wnioskodawcę bądź odnalezionych na stronach EMA, NICE, FDA i t.p.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline; EMBASE; The Cochrane Library, Center for Reviews and Dissemination, strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health), serwisy internetowe:

- rejestry badań klinicznych: <http://www.clinicaltrials.gov>.

Jako datę wyszukiwania dla analizowanej interwencji podano 31 sierpnia 2015 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie przyjętych kryteriów włączenia/wykluczenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline; EMBASE; The Cochrane Library, Center for Reviews and Dissemination z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji (colistine) i jednostki chorobowej (CF) oraz bakterii *P.aeruginosa*. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 16.11.2015r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 randomizowane badania pierwotne, porównujące ocenianą interwencję z kolistyną w nebulizacji (CNEB)(*COLO/DPI/02/05*) w populacji pacjentów z mukowiscydozą i przewlekłym zakażeniem płuc o etiologii *Pseudomonas aeruginosa*. Wyniki badania zostały opublikowane w postaci posteru zawierającego jedynie część danych, wobec czego w analizie wykorzystano dodatkowo informacje zamieszczone w dokumentach EMA i HAS oraz przeglądzie systematycznym NHS (Tappenden 2013). Przedstawiono także wyniki z wielośrodkowego, pierwotnego badania klinicznego z randomizacją (podtyp II A w klasyfikacji wytycznych AOTMiT) typu *open-label*: *FREEDOM (COLO/DPI/02/06)* - porównujące kolistymetat sodowy w postaci suchego proszku do inhalacji (Colobreathe, CDPI) z tobramycyną w nebulizacji (TIS) w populacji pacjentów z mukowiscydozą (CF) w wieku  $\geq 6$  lat, z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa*.

Ponadto ze względu na fakt, iż w porównaniu bezpośrednim Colobreathe vs kolistyna w nebulizacji uwzględniono badanie, którego wyniki upubliczniono jedynie w postaci doniesień konferencyjnych i opracowań wtórnych, a samo badanie zostało zaprojektowane w metodyce cross-over, na małą populację i z krótkim czasem obserwacji Wnioskodawca przedstawił także wyniki dla porównania pośredniego Colobreathe vs kolistyna w nebulizacji w leczeniu zakażeń płucnych wywołanych przez *P.aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku  $\geq 6$  lat. Porównanie pośrednie z kolistyną w nebulizacji zostało przedstawione poprzez wspólną grupę referencyjną – tobramycynę w nebulizacji, celem potwierdzenia wyników otrzymanych w porównaniu bezpośrednim.

W porównaniu pośrednim uwzględniono wyniki dwóch porównań bezpośrednich:

- Colobreathe vs tobramycyna w nebulizacji;
- Tobramycyna w nebulizacji vs kolistyna w nebulizacji.

Porównanie przeprowadzono w zakresie oceny skuteczności w oparciu o zbieżne punkty końcowe dla 4-tygodniowego okresu obserwacji. Wnioskodawca podjął również próbę interpretacji wyników w odniesieniu do długiego okresu obserwacji (5-6 miesięcy).

## 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 15. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Porównywane interwencje	Punkty końcowe
<b>COLO/DPI /02/05 ( II A)</b>  <b>Źródło finansowa:</b> Forest Laboratories  <b>Hipoteza:</b> bd <sup>1</sup>	RCT (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTMiT) w schemacie dwuramiennego cross-over  Zastosowano, z wykorzystaniem listy randomizacyjnej, w stosunku 1:1 ze stratyfikacją ze względu na wiek pacjentów (4 pacjentów <14 r.ż. i 4 pacjentów ≥ 14 r.ż. w każdej z badanych grup)  badanie typu open-label.	<b>Kryteria włączenia:</b> mężczyźni i kobiety ≥ 8 r.ż. ; - udokumentowana CF; - rozpoznanie przewlekłego zapalenia płuc o etiologii <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; - stabilna funkcja płuc w okresie 28 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki leku ; - pacjenci leczeni wcześniej kolistymetatem sodowym w formie roztworu do nebulizacji, niewykazujący objawów nietolerancji kolistymetatu sodowego, nie wymagający zaprzestania leczenia; - wskaźnik FEV1 na poziomie ≥25 % wartości należnej; - brak palenia tytoniu/byli palacze, którzy zaprzestali palenia papierosów 12 miesięcy przed włączeniem do badania.  <b>Kryteria włączenia:</b> -zaostrenie zmian płucnych w okresie 28 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki leku -nadwrażliwość lub nietolerancja salbutamolu lub kolistyny; -ciąża lub okres karmienia piersią; - zakażenia układu oddechowego o etiologii <i>Burkholderia cepacia</i> lub alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna; - brak możliwości komunikacji z badaczem z powodu bariery językowej/upośledzenia/zaburzeń funkcji mózgu; - stan zdrowia uniemożliwiający w opinii badacza włączenie chorego do badań; - stosowanie tobramycyny <28 dni przed podaniem pierwszej dawki kolistymetatu sodowego; - okres <i>wash-out</i> dla innych leków o aktywności przeciwko <i>Pseudomonas</i> <72h; - pacjenci oczekujący na przeszczep płuc i/lub serca.  <b>Analiza ITT</b> zachowana dla oceny FEV1%, nie zachowana dla analizy bezpieczeństwa - analizowani pacjenci którzy przyjęli przynajmniej 1 dawkę leku w jednym ze schematów leczenia (mITT)  <b>Utrata pacjentów z badania</b> - sumarycznie utrata 3 pacjentów z badania (18,8%) [3] - 2 pacjentów utracono z leczenia w grupie CNEB z powodu zdarzeń niepożądanych; 1 pacjenta utracono z grupy CDPI z powodu kaszlu, podrażnienia gardła oraz nieprzyjemnego smaku	Colistyna DPI vs colistyna w nebulizacji (CNEB)  Colistyna DPI 2 razy dziennie (każdego dnia) w dawce 125 mg (1,6625 MIU) za pomocą urządzenia Turbospin®, droga wziewna, inhalacja suchego proszku (inhalator DPI), 28 dni  okres wash-out trwający 72 h  CNEB 2 razy dziennie (każdego dnia) w dawce 2 MIU, droga wziewna, nebulizacja, 28 dni  - okres wash-out trwający 28 dni dla tobramycyny stosowanej przed włączeniem pacjenta do badań  - dopuszczalne stosowanie leczenia podtrzymującego w CF (z wyjątkiem chemioterapeutyków o aktywności przeciwko <i>Pseudomonas</i> )  - niedopuszczalne stosowanie leków rozszerzających oskrzela na 4 h przed pomiarem funkcji płuc  - salbutamol dozwolony jako leczenie doraźne po podaniu kolistymetatu sodowego	<b>Pierwszorzędowy punkt końcowy – ocena bezpieczeństwa po 4 tygodniach stosowania analizowanych interwencji, w tym:</b> - zdarzenia niepożądane ogółem oraz w zależności od stopnia nasilenia (poważne/ umiarkowane/ łagodne), - zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, - ocena parametrów biochemicznych i hematologicznych (badanie ogólne moczu, poziom N-acetylo-β-D-glukozaaminidazy (NAG) oraz α-1-mikroglobuliny, poziom mocznika w osoczu krwi, klirens kreatyniny).  <b>Drugorzędowe punkty końcowe – ocena skuteczności, w tym:</b> - ocena funkcji płuc (zmiana wartości należnej FEV1%); - jakość życia (wg kwestionariusza CFQ); - stopień dyscypliny terapeutycznej ( <i>compliance</i> ); - preferencje pacjenta, - ocena leczenia w opinii pacjenta (łatwość obsługi inhalatora).  <b>Bezpieczeństwo:</b> -utrata z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych; - zgony; - zdarzenia niepożądane ogółem, - ciężkie zdarzenia niepożądane, - poważne zdarzenia niepożądane, - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, - najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (częstość ≥5%).



<p><b>FRE-EDOM (COLO/D PI/02/06)</b>  <b>Źródło finansowa:</b>  Forest Laboratories UK, Dartford.</p>	<p>RCT (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTMiT)  Randomizacja centralna w stosunku 1:1 do dwóch grup interwencyjnych: CDPI vs TIS.  Badanie typu open-label; choć zaślepienie w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego</p> <p><b>Hipoteza:</b>  Badanie zaprojektowano w metodyce non-inferiority umożliwiające wykazanie że testowana interwencja lekowa (CDPI) jest nie mniej skuteczna niż technologia alternatywna (TIS) w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego tj. oceny funkcji płuc: względnej zmiany FEV1% wartości należnej względem wartości wyjściowych po 3 cyklach terapii (24-tygodnie, uwzględniając 4-tygodniowe okresy bez leczenia).  Wielkość próby wyznaczono na 162 pts w jednej grupie, by wykazać non-inferiority CDPI vs TIS w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego. W oparciu o 2-stronny dwu grupowy test t na poziomie istotności 0,05 i przy 16% odchyleniu standardowym (SD) leczenie CDPI będzie efektywne, jeśli dolna granica 95% przedziału ufności dla non-inferiority nie będzie większa niż -3% przy założeniu, że terapia TIS jest o 6% lepsza od placebo.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chorzy na mukowiscydozę z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, definiowanym jako uzyskanie pozytywnego wyniku na obecność <i>P. aeruginosa</i> dla co najmniej 50% próbek płwociny (minimum 3) w okresie 12 miesięcy przed pierwszym dniem zastosowanego leczenia lub dla 2 próbek w okresie 6 miesięcy przed pierwszym dniem zastosowanego leczenia w badaniu;</li> <li>- Stabilny stan kliniczny pacjenta, definiowany jako brak dowodu na występujące ostre zaostrzenie oddechowe w czasie wizyty pre-run oraz brak prawdopodobieństwa wystąpienia takiego zaostrzenia w dniu 1 wizyty (rozpoczęcie leczenia) w opinii lekarza;</li> <li>- Wiek <math>\geq 6</math> r.ż.;</li> <li>- FEV1 wynoszące 25 – 75% wartości należnej;</li> <li>- Pisemna zgoda na udział w badaniu*</li> </ul> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Obecność złożonej infekcji dróg oddechowych wywołanej <i>Burkholderia cepacia</i> ;</li> <li>- Trwające zaostrzenie oskrzelowo-płucne (w oparciu o zmodyfikowaną definicję Fuchsa);</li> <li>- Wrażliwość na jakikolwiek stosowany w badaniu antybiotyk (leczenie)</li> </ul> <p><b>Utrata pacjentów z badania</b></p> <p>Informacje o utracie pacjentów zostały przedstawione szczegółowo wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.</p> <p>Randomizacji poddano 380 pts: 187* pts do grupy CDPI oraz 193 pts do grupy TIS.</p> <p>Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio: 32 pts (17,1%) z grupy CDPI i 21 pts z grupy TIS (10,9%).</p> <p>Zarejestrowane przyczyny utraty pacjentów w grupach CDPI vs TIS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zdarzenia niepożądane: 18 (9,6%) vs 3 (1,6%),</li> <li>- brak skuteczności: 2 (1,1%) vs 1 (0,5%);</li> <li>- żądanie pacjenta: 9 (4,8%) vs 11 (5,7%);</li> <li>- naruszenie protokołu: 1 (0,5%) vs 2 (1,0%);</li> <li>- inne: 2 (1,1%) vs 4 (2,1%).</li> </ul>	<p>Colobreathe (CDPI) vs tobramycyną w nebulizacji (TIS)</p> <p>CDPI jedna kapsułka (1 662 500 j.m. kolistymetatu sodowego) 2 razy/d (terapia ciągła) wziewnie (suchy proszek do inhalacji)**, 24 tygodnie</p> <p>TIS 300 mg/5 ml tobramycyny 2 razy/d (trzy 28-dniowe cykle)^, wziewnie (nebulizacja)^, 24 tygodnie</p>	<p><b>Skuteczność:</b></p> <p><b>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</b> zmiana FEV1% wartości należnej</p> <p><b>Pozostałe/drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ocena funkcji płuc (zmiany FEV1, FVC oraz FEF25-75),</li> <li>- ocena zaostrzeń (liczba i odsetek pacjentów z zaostrzeniami i czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia);</li> <li>- dodatkowa antybiotykoterapia antypseudomonalna (liczba i odsetek stosujących dodatkową antybiotykoterapię i czas do zastosowania pierwszej dodatkowej antybiotykoterapii, czas trwania dodatkowej antybiotykoterapii);</li> <li>- compliance;</li> <li>- jakość życia (CFQ-R);</li> <li>- preferencja pacjenta;</li> <li>- ocena leczenia przez pacjenta (łatwość obsługi inhalatora);</li> <li>- oporność <i>P aeruginosa</i> na antybiotyki (MIC50, MIC90)</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zgony,</li> <li>- przerwanie badania/leczenia;</li> <li>- zdarzenia niepożądane,</li> <li>- ciężkie zdarzenia niepożądane</li> <li>- zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem;</li> <li>- ocena mikrobiologiczna płwociny;</li> <li>- parametry fizjologiczne (masa ciała, BMI, wzrost);</li> <li>- parametry laboratoryjne</li> </ul>
---	---	---	--	---

\*W przeglądzie systematycznym NHS zawarto informację, że badanie nie zostało zaprojektowane jako non-inferiority.

\*U pacjentów <18 r.ż. pisemna zgoda na udział w badaniu wydana przez opiekunów dzieci.

CDPI – Colobreathe suchy proszek do inhalacji; TIS – tobramycyna do nebulizacji; TOBI.\*\*z użyciem inhalatora Turbospin®.z użyciem nebulizatora PARI LC Plus z odpowiednio dobranym kompresorem.^po każdym cyklu terapeutycznym następował 28-dniowy okres bez leczenia (off period).

Tabela 16. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizowanych badań COLO/DPI/02/05 i FREEDOM (COLO/DPI/02/06)

Cecha populacji/parametr	COLO/DPI/02/05 (II A)		FREEDOM (COLO/DPI/02/06)	
	grupa CDPI	grupa CNEB	CDPI	TIS
Liczebność, N	12 <sup>2</sup>		183 <sup>^</sup>	191 <sup>^</sup>
Wiek w latach, średnia, (zakres)	dorośli: 29,7 (19,1-54,6) dzieci: 12 (10,5-13,4)		21,3 (9,72) [6 – 55]	20,9 (9,30) [6 – 56]
Płeć n (%) żeńską (K) męską (M)	dorośli: 3 (37,5)* dzieci: 2 (50)* dorośli: 5 (62,5)* dzieci: 2 (50)*		103 (56,3) 80 (43,7)	101 (52,9) 90 (47,1)
Masa ciała w kg/m <sup>2</sup> , średnia (SD) ogółem	19,99 (4,011)		49,37 (15,501)	48,69 (15,779)
6 – 12 lat	-		24,35 (6,096)	28,42 (10,907)
13 – 17 lat	-		44,63 (9,194)	41,33 (8,990)
≥18 lat	-		Bd	Bd
FEV <sub>1</sub> , średnia w %, (SD) ogółem	dorośli ogółem: 64,8 (21,4) dzieci ogółem: 85,3 (9,9)			
	75,92 (11,86) <sup>3</sup>	79,51 (7,707) <sup>3</sup>	49,14 (14,895)	50,80 (6,336)
6 – 12 lat	-	-	54,15 (15,637)	52,14 (14,305)
13 – 17 lat	-	-	51,26 (15,115)	52,69 (14,696)
≥18 lat	-	-	Bd	Bd
Czas od diagnozy, średnia w latach (SD)	-	-	17,1 (8,77)	17,5 (8,71)

<sup>1</sup>Wartości dla wybranych cech populacji, jeśli nie zaznaczono inaczej, przedstawiono na podstawie danych posterowych. <sup>2</sup>Na posterze przedstawiono dane dla 12 pacjentów, natomiast dokumenty EMA, HAS i NHS wskazują liczbę 16 pacjentów.\*Odsetki pacjentów obliczono na podstawie dostępnych danych.<sup>3</sup>SE, FEV<sub>1</sub> – natężona pojemność wydechowa jednosekundowa. <sup>^</sup>Dane w badaniu przedstawiono dla tzw. populacji ITT określonej przez autorów próby (nie zachowana ITT).

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy włączono 2 badania kliniczne porównujące ocenianą interwencję (preparat Colobreathe) z kolistyną w nebulizacji (badanie COLO/DPI/02/05) i z tobramycyną w nebulizacji (TIS) (badanie FREEDOM, COLO/DPI/02/06).

Badanie kliniczne (COLO/DPI/02/05) jest to randomizowane badanie w schemacie *cross-over*, typu *open-label*. Wyniki tego badania zostały opublikowane w postaci posteru zawierającego jedynie część danych, wobec czego w analizie Wnioskodawca wykorzystał dodatkowo informacje zamieszczone w dokumentach EMA i HAS oraz przeglądzie systematycznym NHS (Tappenden 2013). W badaniu II fazy COLO/DPI/02/05, przeprowadzonym w latach 2003 - 2005 w 3 ośrodkach zlokalizowanych na terenie Wielkiej Brytanii, porównywano bezpieczeństwo stosowania kolistymetatu sodowego podawanego za pomocą inhalatora DPI oraz w nebulizacji w populacji dzieci oraz dorosłych z mukowiscydozą i przewlekłym zakażeniem płuc o etiologii *Pseudomonas aeruginosa*. W randomizacji ze stratyfikacją względem wieku do obu grup przydzielono po 8 pacjentów. Uczestnikom badania podawano przez 28 dni, dwa razy dziennie, CDPI w dawce 125 mg lub CNEB w dawce 2 MIU; następnie po okresie *wash-out* trwającym 72 h schemat leczenia zmieniono z CDPI na CNEB i odwrotnie. W 9-tygodniowym okresie obserwacji oceniano bezpieczeństwo stosowania kolistymetatu sodowego podawanego w inhalatorze proszkowym i nebulizacji; drugorzędowe punkty końcowe stanowiły parametry dotyczące skuteczności leczenia, m.in. parametr FEV<sub>1</sub>% i jakość życia.

Badanie FREEDOM to wieloośrodkowe, pierwotne badanie kliniczne z randomizacją (podtyp II A) typu *open-label* porównujące kolistymetat sodowy w postaci suchego proszku do inhalacji (Colobreathe, CDPI) z tobramycyną w nebulizacji (TIS) w populacji pacjentów z mukowiscydozą (CF) w wieku ≥6 lat, z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa*. Celem badania była porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa CDPI vs TIS w 6-miesięcznym (24 tygodnie) okresie leczenia i obserwacji.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad. Oba badania otrzymały 3 na pięć punktów w skali Jadad, co oznacza, iż badania cechuje umiarkowana wiarygodność z uwagi na brak podwójnego zaślepienia; choć oceny funkcji płuc przeprowadzono z zaślepieniem w badaniu Freedom.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć),
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji),
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa,
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa),
- opisu udziału sponsora,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku AWA. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej. Krytycznej oceny wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami Cochrane Collaboration, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (selection bias) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (performance bias) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (attrition bias) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (detection bias) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (reporting bias) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie istotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

### **Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:**

#### Ograniczenia dotyczące tobramycyny

- „Można powiedzieć, że reguła ITT była zachowana w ocenie bezpieczeństwa (populacja safety obejmowała wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę analizowanego leczenia (186 pts vs 193 pts) i dotyczyła prawie wszystkich pacjentów losowo przydzielonych do analizowanych grup terapeutycznych poza 1 pt, który nie otrzymał żadnego leczenia i przerwał badanie zaraz po randomizacji);”
- „W ocenie skuteczności klinicznej przedstawione przez autorów wyniki dla populacji ITT nie obejmują „prawdziwej” populacji ITT (autorzy definiują populację: ITT LOCF jako pacjentów z udokumentowaną infekcją i z co najmniej 1 oceną otrzymaną z ostatniej obserwacji (183 pts vs 191 pts) oraz ITT completers – jako tych samych pacjentów, którzy dodatkowo mieli ocenę punktu końcowego w 24 tygodniu badania i ukończyli badanie (153 pts vs 171 pts). „Z uwagi na fakt, iż w 24 tygodniu pacjenci z grupy TIS znajdowali się w cyklu off-treatment (przez 4 tygodnie), wyniki skuteczności dla CDPI mogą potencjalnie być obciążone dodatkową niepewnością (niedoszacowane), natomiast wyniki w ocenie bezpieczeństwa terapii CDPI (częstość AEs) mogą być przeszacowane względem wyników dla grupy TIS;”
- „Z uwagi na brak danych „surowych” oraz sposób przeprowadzenia analizy danych, w przypadku wyników dotyczących oceny funkcji płuc (FEV1%, FVC, FEF25-75) skorzystano z wyników obliczonych przez autorów publikacji, gdzie zastosowano transformację logarytmiczną (dane nie odzwierciedlały rozkładu normalnego);”
- „Dane dotyczące częstości wystąpienia działań niepożądanych w badaniu FREEDOM w analizowanej populacji docelowej w większości zostały zaczerpnięte ze źródeł wtórnych lub abstraktów konferencyjnych;”



- „Z uwagi na niekompletne dane (brak SD, czy 95% CI) w ocenie parametrów dotyczących jakości życia w badaniu FREEDOM skorzystano z danych obliczonych przez autorów i przedstawionych w badaniu.”

#### Ograniczenia dotyczące kolistyny

- „Istotnym ograniczeniem porównania bezpośredniego CDPI vs CNEB jest dostępność danych. Publikacje do badania COLO/DPI/02/05 stanowił poster, na którym zawarto jedynie część pożądaných informacji oraz raporty EMA, HAS i NHS przedstawiające dane w sposób wtórny. Ponadto niektóre z analizowanych punktów końcowych zostały omówione w publikacjach do badania jedynie w formie opisowej lub wykresu kołowego, nie uwzględniając wartości liczbowych.”
- „Badanie COLO/DPI/02/05 opisano jako randomizowane; nie przedstawiono jednak informacji dotyczących utajnienia randomizacji (ang. allocation concealment), która stanowi środek zapobiegający manipulacjom podczas losowego przydziału pacjentów do grup terapeutycznych. Brak utajnienia randomizacji lub utajnienie przeprowadzone w sposób niewłaściwy może skutkować przeszacowaniem efektu interwencji.”
- „Czas obserwacji w badaniu COLO/DPI/02/05 wynosił 4 tygodnie. Zdaniem eksperta medycznego minimalna długość okresu obserwacji (follow-up), po którym należy oceniać skuteczność analizowanego produktu leczniczego w populacji pacjentów z mukowiscydozą i przewlekłym zakażeniem o etiologii *Pseudomonas aeruginosa* w wieku  $\geq 6$  lat wynosi 6 miesięcy, co jest zgodne z zaleceniami EMA. W badaniu COLO/DPI/02/05 włączonym do porównania bezpośredniego wymagana perspektywa czasowa nie została zachowana.”
- „Brak maskowania próby COLO/DPI/02/05 zwiększa ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z późniejszą oceną punktów końcowych (ang. detection bias). Jednakże z uwagi na drogę podania leku oraz potencjalne różnice w smaku substancji (inhalacja/nebulizacja) zaślepienie próby w przypadku badanych interwencji byłoby trudne do realizacji.”
- „Jednym z ograniczeń dla porównania bezpośredniego CDPI vs CNEB jest niewielka liczebność próby (badanie obejmowało 16 pacjentów), która może stanowić przeszkodę w próbach uogólniania otrzymanych efektów na populację generalną. Ograniczenie to wynika jednak ze specyfiki analizowanej jednostki chorobowej – mukowiscydoza jest schorzeniem genetycznym, zaliczonym do chorób rzadkich, ponadto populacja zawężona do chorych z przewlekłym zakażeniem o etiologii *Pseudomonas aeruginosa* dodatkowo utrudnia włączenie do badań większej liczby pacjentów.”
- „Niewielkie ograniczenie porównania bezpośredniego kolistyny podawanej w postaci suchego proszku i nebulizacji stanowi kryterium wiekowe pacjentów. Populacja docelowa określona w kryteriach włączenia do przeglądu obejmuje pacjentów w wieku  $\geq 6$  r.ż., natomiast do badania COLO/DPI/02/05 włączano pacjentów nieco starszych – w wieku  $\geq 8$  lat.”
- „W ocenie bezpieczeństwa stanowiącej pierwszorzędowy punkt końcowy badania COLO/DPI/02/05 nie zachowano analizy ITT. Ocenę omawianego punktu końcowego przeprowadzono w oparciu o pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku (mITT). Nie zachowanie analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT) może skutkować zachwianiem równomiernego rozkładu czynników zakłócających (np. wiek, płeć) ustalonego podczas prawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji, co w efekcie może prowadzić do prze- lub niedoszacowania efektu interwencji.”
- „Biorąc pod uwagę wyniki dla porównania pośredniego CDPI vs CNEB (przez wspólny komparator TIS) należy mieć, na uwadze metodykę badań włączonych do porównań; badanie FREEDOM przeprowadzono w metodyce non-inferiority, natomiast w próbie Hodson 2002 hipoteza nie została sprecyzowana. Ponadto porównanie pośrednie CDPI vs CNEB przeprowadzono dla dostępnych danych dla krótkiego okresu obserwacji równego 4 tygodnie (zmiany FEV1% i compliance), natomiast wyniki dla oporności *P. aeruginosa* na kolistynę oraz dla dłuższego okresu obserwacji (zmiana FEV1%) zostały porównane jedynie opisowo z uwagi na brak odpowiednio przedstawionych danych. Istotnym ograniczeniem jest brak danych dla okresu obserwacji dłuższego niż 6 miesięcy.”
- „Dodatkowo przedstawiono wyniki dla populacji PP (per-protocol), która uwzględniła wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku  $\geq 6$  lat – analiza efektywności klinicznej przyjęli co najmniej jedną dawkę leku, u których możliwa była ocena parametrów skuteczności oraz którzy nie naruszyli kryteriów badania (PP LOCF: 141 pts vs 157 pts; PP completed: 120 pts vs 141 pts);”

**Dodatkowe ograniczenia/uwagi zidentyfikowane przez analityków:**

- Brak randomizowanych badań opublikowanych w postaci pełnotekstowych artykułu porównujących preparat Colobreathe z kolistyną w nebulizacji stanowiącą według Analityków Agencji, a także NICE i HAS najbardziej adekwatny komparator. Dane z jedyne badania COLO/DPI/02/05 (badania typu head-to-head) bezpośrednio porównującego Colobreathe z aktywnym komparatorem, tj. kolistyną w nebulizacji, pochodzą głównie z posteru, co obniża wiarygodność wnioskowania nt. skuteczności Colobreathe.
- W badaniu COLO/DPI/02/05 analizowano drugorzędowe punkty końcowe takie jak ocena funkcji płuc m.in. parametr FEV<sub>1</sub>% i FVC.
- W badaniu COLO/DPI/02/05 włączonym do analizy klinicznej nie wykazano różnicy istotnej statystycznie w jakości życia i nie analizowano compliance.
- W badaniu Cameron 2014, włączonym przez Wnioskodawcę, w którym oceniano compliance populacja pacjentów była niezgodna z populacją wnioskowaną (do badania Cameron 2014 włączono pacjentów, którzy wcześniej stosowali kolistynę i wykazali nietolerancję bądź niski compliance). Ponadto badanie zostało przeprowadzone na bardzo nielicznej grupie pacjentów (13 osób). Co więcej autorzy badania podkreślają, iż niezbędne są badania długoterminowe w celu oceny czy efekt się utrzyma oraz czy przełoży się na poprawę efektów klinicznych u leczonych pacjentów.
- W badaniu COLO/DPI/02/05 całkowity czas obserwacji wynosił 9 tygodni (okres wash-out – 72 h; pierwsze leczenie – 4 tygodnie; okres wash-out – 72 h; drugie leczenie – 4 tygodnie). Zgodnie z informacją zawartą w ChPL dla produktu Colobreathe długość terapii powinna wynosić 24 tygodnie bądź dłużej. W badaniu COLO/DPI/02/05 wymagana perspektywa czasowa nie została zachowana, dlatego też trudno jest wnioskować co do skuteczności analizowanego produktu leczniczego w porównaniu do kolistyny w nebulizacji.
- Włączone do przeglądu przez Wnioskodawcę badanie COLO/DPI/02/05 zaprojektowane było na węższą w stosunku do analizowanej populację. Do badania byli włączani pacjenci w wieku ≥8 lat, podczas gdy populację docelową określono w kryteriach włączenia stanowią pacjenci w wieku ≥6 lat. Ponadto w badaniu wzięło udział tylko 16 pacjentów.
- Jedynym randomizowanym badaniem opublikowanym w postaci pełnotekstowego artykułu jest badanie *Freedom* porównujące kolistymetat sodowy w postaci suchego proszku do inhalacji (Colobreathe, CDPI) z tobramycyną w nebulizacji (TIS). Jednakże według opinii Analityków Agencji tobramycyna w nebulizacji nie stanowi adekwatnego komparatora. Ponadto badanie zostało zaprojektowane w metodyce non-inferiority, dlatego też umożliwiała jedynie weryfikację czy oceniana interwencja - Colobreathe była niegorsza od komparatora (tobramycyna w nebulizacji). Dodatkowo istnieje niejasność względem spełnienia hipotezy non-inferiority w badaniu. Według raportu EMA hipoteza nie została spełniona natomiast autorzy publikacji Schuster 2013 wskazują na spełnienie hipotezy.
- Wpływ długotrwałego leczenia na progresję choroby u pacjentów z mukowiscydozą z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa* w wieku 6 lat i więcej nie jest znany.

**4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w AKL wnioskodawcy. Wyniki badań klinicznych zostały zaprezentowane za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji. Poprawność uzyskiwanych wyników potwierdza przeprowadzona weryfikacja porównawcza z wynikami otrzymywanymi w programach R version 2.15.2 oraz StatsDirect version 2.6.8.

Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego StatsDirect, wersja 2.6.8. lub przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych Microsoft Office Excel 2007, gdzie wszystkie formuły do obliczania parametrów statystycznych wprowadzono w sposób ścisły zgodnie z metodyką opracowaną przez Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration.

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. odds ratio). Zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla, za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej

odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża. Wówczas przyjęto następujący sposób kalkulacji OR:

- jeśli odsetek pacjentów, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił  $\leq 1\%$ , przy względnie małym efekcie interwencji, tj.  $0,5 \leq OR \leq 2$ , to za podstawową uznawano wartość obliczoną metodą Peto;
- w pozostałych przypadkach zastosowano metodę Mantela-Haenszla, bez korekty wartości zerowych.

W przypadku, gdy w jednej z grup nie wystąpiło żadne zdarzenie lub zdarzenie wystąpiło u wszystkich pacjentów procedura postępowania przy obliczaniu wskaźnika OR jest następująca: Obliczano OR obiema metodami (Peto i Mantela-Haenszla z korektą pól zerowych), za podstawową przyjęto:

- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi większy (gdy ten jest większy od 1);
- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi mniejszy (gdy ten jest mniejszy od 1).

Odstąpiono od przeprowadzenia analizy statystycznej w przypadku gdy zdarzenie nie wystąpiło w żadnej z grup terapeutycznych. W ocenie skuteczności dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również jako wartość ryzyka względnego (RR – risk ratio, relative risk; alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: RB – relative benefit) zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration. Dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru number needed to treat (NNT) lub number needed to harm (NNH).

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, dla której opublikowano wartość średniej i odchylenia lub błędu standardowego (lub wartości te były możliwe do obliczenia na podstawie danych zawartych w publikacjach), prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (MD – mean difference; difference in means) – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej.

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time to event*) podano wartość hazardu względnego (HR – hazard ratio). W większości przypadków dane z poziomu pacjenta nie są prezentowane w publikacjach, zatem w przeglądzie prezentowane są wartości HR obliczone przez autorów badań. Dla badań typu *cross-over*, gdzie ci sami pacjenci leczeni byli najpierw jedną, a później drugą metodą leczenia zastosowano odrębną metodykę szacowania parametrów efektywności klinicznej. Zgodnie z metodyką Cochrane Handbook wyniki uzyskane przez pacjentów leczonych najpierw jedną, a później drugą metodą leczenia uznano za powiązane i uwzględniono istnienie korelacji między nimi. Wartość współczynnika korelacji ( $\rho$ ) nie była znana, ani też możliwa do wyprowadzenia z innych dostępnych danych. Przyjęto zatem konserwatywne założenie, że  $\rho=0,3$ , co oznacza istnienie nieznacznego pozytywnego związku między efektami leczenia obiema metodami. Dla wszystkich parametrów korzystano z odpowiednio zastosowanego poniższego wzoru:

$$SEA \text{ vs } B = \sqrt{SEA^2 + SEB^2 - 2\rho \cdot SEA \cdot SEB},$$

gdzie *SEA* i *SEB* oznaczają błędy standardowe bezwzględnych parametrów efektów leczenia odpowiednio pierwszą i drugą metodą (szczegóły w AKL Wnioskodawcy str. 28).

W ramach opcji „dodatkowych”: ze względu na fakt, iż w porównaniu bezpośrednim Colobreathe vs kolistyna w nebulizacji uwzględniono badanie, którego wyniki upubliczniono jedynie w postaci doniesień konferencyjnych i opracowań wtórnych, a samo badanie zostało zaprojektowane w metodyce *cross-over*, na małą populację i z krótkim czasem obserwacji, w związku z czym zdecydowano dodatkowo o przeprowadzeniu porównania pośredniego z kolistyną w nebulizacji poprzez wspólną grupę referencyjną – tobramycynę w nebulizacji, celem potwierdzenia wyników otrzymanych w porównaniu bezpośrednim. Porównanie pośrednie przeprowadzono wykorzystując metodę Buchera.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- nie zidentyfikowano dodatkowych ograniczeń. W przedłożonej analizie klinicznej, wnioskodawca wykonał jakościową i ilościową syntezę wyników włączonych do analizy badań. Jakościowa synteza wyników w analizie wnioskodawcy została przeprowadzona zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.

## **4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**

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. nr 122, poz.696 z późn. zm.).

Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości terapii Colobreathe nad obecnie refundowaną terapią kolistyna w nebulizacji, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Brak jest badań analizujących wpływ ocenianej interwencji na przeżycie pacjentów z mukowiscydozą z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa*. Analizowano jedynie drugorzędowe punkty końcowe takie jak ocena funkcji płuc m.in. parametr FEV1% i jakość życia. W badaniu COLO/DPI/02/05 włączonym do analizy klinicznej nie wykazano różnicy istotnej statystycznie w jakości życia i nie analizowano compliance.

#### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

##### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W analizie uwzględniono jedynie wyniki z badania porównującego bezpośrednio Colobreathe vs kolistyna w nebulizacji, a także wyniki z pośredniego porównania Colobreathe vs kolistyna w nebulizacji poprzez wspólną grupę referencyjną – tobramycynę w nebulizacji. Nie przedstawiono wyników z badania porównującego Colobreathe vs tobramycyna w nebulizacji ze względu na fakt, iż analitycy Agencji odrzucili tobramycynę jako adekwatny komparator. Wyniki z badania porównującego Colobreathe z tobramycyną w nebulizacji znajdują się w AKL Wnioskodawcy str. 38.

#### Colobreathe vs kolistyna w nebulizacji (porównanie bezpośrednie)

##### Wartość należna FEV<sub>1</sub>%

W badaniu COLO/DPI/02/05 analizowano należną wartość FEV<sub>1</sub>% (iloraz wartości FEV<sub>1</sub> oraz FVC). Pomiarów dokonywano w *baseline* oraz po 4 tyg. leczenia. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zmianie wartości należnej FEV<sub>1</sub>% między porównywanymi ramionami terapeutycznymi po 4 tygodniach leczenia względem *baseline*. Wg autorów raportu EMA w grupie chorych <14 r.ż. obserwowano wyższe wartości przewidywane FEV<sub>1</sub>% w porównaniu do grupy chorych >14 r.ż., zależność ta nie była jednakże widoczna porównując oba ramiona terapeutyczne po stratyfikacji względem wieku pacjentów.

**Tabela 17. Różnica średnich zmian należnej wartości FEV<sub>1</sub>% dla porównania CDPI vs CNEB po 4 tyg. leczenia w odniesieniu do *baseline* (COLO/DPI/02/05).**

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana w odniesieniu do <i>baseline</i> (SD)	Różnica średnich zmian [%], (SE) <sup>1</sup>	p	GRADE
COLO/DPI/02/05	CDPI	16	bd	-3,01 (8,01)*	ns	średnia <sup>^</sup>
	CNEB	16	bd			

<sup>1</sup>Istnieje rozbieżność między tabelą przeglądu NHS a jej legendą; w tabeli podano błąd standardowy (SE), natomiast w jej legendzie wyjaśniono jedynie skrót SD, odnoszący się do odchylenia standardowego.\*Obliczone przez autora przeglądu NHS.<sup>^</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych.ns– brak istotności statystycznej.

##### Wartość FVC

W badaniu COLO/DPI/02/05 oceniano wartość FVC w *baseline* oraz po 4 tygodniach leczenia. Wyników dotyczących FVC nie uwzględniono na posterze; zostały jedynie skrótowo opisane w raporcie EMA. Nie odnotowano znaczących zmian wartości FVC po 4 tygodniach leczenia.

**Tabela 18. Opis zmian parametru FVC w obu ramionach terapeutycznych (COLO/DPI/02/05).**

Interwencja	Komentarz
CDPI	Nie odnotowano znaczących zmian wartości FVC po 4 tygodniach leczenia w odniesieniu do wartości wyjściowych, a także między obiema grupami terapeutycznymi po uwzględnieniu stratyfikacji wiekowej pacjentów (>14 r.ż., <14 r.ż.)
CNEB	

##### Jakość życia

W badaniu COLO/DPI/02/05 oceniano jakość życia pacjentów z mukowiscydozą i przewlekłym zakażeniem płuc o etiologii *Pseudomonas aeruginosa* za pomocą skali CFQ (ang. *Cystic Fibrosis Questionnaire*). Wyników



dotyczących jakości życia nie uwzględniono na posterze; zostały jedynie skrótowo opisane w raporcie EMA. Wg autorów raportu EMA, w grupie młodzieży i dorosłych albo nie odnotowano zmiany punktowej w większości obszarów skali CFQ lub zaobserwowano spadek wartości w obu ramionach terapeutycznych, począwszy od pierwszej wizyty do zakończenia leczenia. W grupie pacjentów którym podawano kolistymetaz sodowy w postaci suchego proszku do inhalacji wyraźnym wzrostem wartości cechowała się ocena obszaru związanego z leczeniem (total treatment score). W grupie dzieci leczonych kolistymetazem sodowym, gdzie CFQ został uzupełniony przez rodziców/opiekunów, w grupie CDPI poprawie uległy takie obszary jakości życia jak: postrzeganie własnego ciała (total body score), ogólna ocena obszaru związanego z leczeniem (total treatment score), ogólna ocena obszaru związanego ze szkołą (total school score), ogólna ocena funkcji trawiennych (total digestion score). Z wyjątkiem ogólnej oceny obszaru związanego z masą ciała (total weight score), odnośnie którego w obu ramionach zarejestrowano spadek, dla pozostałych obszarów nie odnotowano znaczących zmian w obu grupach terapeutycznych. W raporcie EMA nie zawarto informacji dotyczącej istotności statystycznej analizowanych wyników.

### Ocena leczenia w opinii pacjenta (łatwość obsługi inhalatora)

W badaniu *COLO/DPI/02/05* oceniano stopień trudności aplikacji obu postaci kolistymetazu sodowego (CDPI vs CNEB), analizując dane pacjentów, dla których udało się pozyskać wyniki. Otrzymane wyniki opisowo przedstawiono w raporcie EMA. Wg dostępnych danych 62,5% pts, który w pierwszej kolejności zostali przydzieleni do ramienia CDPI, a następnie do grupy CNEB uznało aplikację leku w postaci nebulizacji za znacznie trudniejszą, a 25% pts wymienionych powyżej za nieco trudniejszą w porównaniu do DPI. Analogicznie do powyższego, 62,5% pts, który w pierwszej kolejności zostali przydzieleni do ramienia CNEB, a następnie do grupy CDPI uznało aplikację leku w postaci suchego proszku do inhalacji za łatwiejszą, a 25% pts za nieco łatwiejszą w porównaniu do NEB. Zależność ta była szczególnie widoczna w grupie młodszych pacjentów (<14 r.ż) – DPI jako łatwiejszy w obsłudze oceniło 75% pacjentów (safety set) i 100% pacjentów w analizie per protocol. Natomiast w grupie pacjentów >14 r.ż. DPI jako łatwiejszy w obsłudze oceniło 50% pacjentów (safety set) i 66,7% pacjentów w analizie per protocol.

### Preferencje pacjenta

Jednym z analizowanych punktów końcowych była ocena preferencji pacjenta odnosząca się do stosowania kolistymetazu sodowego w postaci suchego proszku lub nebulizacji. W żadnym z dostępnych źródeł nie zamieszczono wartości liczbowych dotyczących analizowanego punktu końcowego; jedyne dane uwzględniono na posterze w postaci wykresu kołowego, którego forma uniemożliwia precyzyjne odczytanie wyników. Autorzy posteru wnioskują, że kolistymetaz sodowy podawany w postaci DPI jest bardziej preferowaną (strong/slight preference) przez pacjentów formą podania leku w porównaniu do nebulizacji.

## Colobreathe vs kolistyna w nebulizacji (porównanie pośrednie)

Ze względu na fakt, iż w porównaniu bezpośrednim Colobreathe vs kolistyna w nebulizacji uwzględniono badanie, którego wyniki upubliczniono jedynie w postaci doniesień konferencyjnych i opracowań wtórnych, a samo badanie zostało zaprojektowane w metodyce cross-over, na bardzo małą populację i z krótkim czasem obserwacji, w związku z czym Wnioskodawca zdecydował o przeprowadzeniu dodatkowego porównania pośredniego z kolistyną w nebulizacji poprzez wspólną grupę referencyjną – tobramycynę w nebulizacji. W porównaniu pośrednim uwzględniono wyniki dwóch porównań bezpośrednich:

1. Colobreathe vs tobramycyna w nebulizacji; na podstawie badania *FREEDOM (COLO/DPI/02/06)* - porównujące kolistymetaz sodowy w postaci suchego proszku do inhalacji (Colobreathe, CDPI) z tobramycyną w nebulizacji (TIS)
2. Tobramycyna w nebulizacji vs kolistyna w nebulizacji; na podstawie badania *Hodson 2002* zaprojektowanego w schemacie grup równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kolistyny oraz tobramycyny podawanych w nebulizacji. Okres leczenia w badaniu *Hodson 2002* wynosił 4 tygodnie, natomiast pacjenci pozostawali pod obserwacją do zakończenia 8- go tygodnia badania. Wówczas część pacjentów mogła kontynuować leczenie w ramach fazy *extension* do badania *Hodson 2002* (publikacja *Adeboyeke 2006*).

Oba uwzględnione badania to wielośrodkowe próby kliniczne, w których pacjenci przydzielani byli do poszczególnych grup terapeutycznych na drodze randomizacji (podtyp II A). Analizowane próby kliniczne to badania typu open-label, ocenione na 2 (*Hodson 2002*) – dodatkowo ze względu na brak szczegółowego opisu metody randomizacji lub 3 punkty (*FREEDOM*) w 5-cio punktowej skali JADAD. Uwzględnione wyniki

pochodziły z 4 tygodnia i 5 miesiąca terapii (Hodson 2002) oraz z 4 tygodnia i 24 tygodnia leczenia (FREEDOM).

### Wartość należąca FEV<sub>1</sub>% po 4 tygodniach leczenia

W badaniach *FREEDOM* i *Hodson 2002* przedstawiono wyniki dotyczące zmiany wartości należącej FEV<sub>1</sub>% dla 4-tygodniowego okresu obserwacji. Dla powyższego zbieżnego punktu końcowego ocenianego w tym samym okresie obserwacji równym 4 tygodnie wykonano analizę pośrednią CDPI vs CNEB poprzez wspólny komparator TIS. Wykazano brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowaną interwencją (CDPI), a komparatorem (CNEB) w zakresie zmiany wartości należącej FEV<sub>1</sub>% dla 4-tygodniowego okresu obserwacji. Różnica średnich zmian wynosi MD = 2,06 (95% CI: -3,25; 7,37) (p=0,45).

**Tabela 19. Zmiana wartości należącej FEV<sub>1</sub>% po 4 tygodniach leczenia względem baseline; CDPI vs CNEB (przez TIS); FREEDOM, Hodson 2002**

Badanie	Interwencja	n	Średnia zmiana (SD)	MD (95% CI)	GRADE
<b>CDPI vs TIS</b>					
<i>FREEDOM</i>	CDPI	172	0,84 (17,70) <sup>^</sup>	-1,43 (-5,18; 2,32) wysoka	
	TIS	187	2,27 (18,56) <sup>^</sup>		
<b>TIS vs CNEB</b>					
<i>Hodson 2002</i>	TIS	50	3,71 (8,38) <sup>^^</sup>	3,49 (-0,27; 7,25) wysoka	
	CNEB	59	0,22 (11,60) <sup>^^</sup>		
<b>wynik porównania pośredniego</b>					
CDPI vs CNEB: Fixed model pooled effect MD =2,06 (95%CI: -3,25; 7,37)					wysoka

<sup>^</sup>Obliczono na podstawie danych zaczerpniętych z przeglądu NHS (Tappenden 2013 [9])

<sup>^^</sup>Obliczono poprzez konwersję wyniku % zmiany FEV<sub>1</sub>% w.n. (odsetka) na zmianę FEV<sub>1</sub>% w.n. (średnią) przy użyciu wzoru podanego przez autorów badania Hodson 2002;

### Wartość należąca FEV<sub>1</sub>% po 5 miesiącach leczenia

W ramach analizy pośredniej Wnioskodawca podjął próbę interpretacji uzyskanych wyników w ramach ocenianego punktu końcowego w długim okresie obserwacji (5 – 6 miesięcy). Uzyskane wyniki dla porównania CDPI vs TIS (różnica średniej zmiany FEV<sub>1</sub>% (95% CI) oraz oszacowany p) wskazują na nie gorszą skuteczność kliniczną ocenianej interwencji (CDPI) względem TIS. Nieprecyzyjne oszacowanie efektu i niewystarczająca liczba danych w badaniu Hodson 2002 (zwłaszcza w odniesieniu do miary rozrzutu w tym SD) uniemożliwiły uzyskanie danych, które byłyby podstawą do przeprowadzenia porównania pośredniego. Niemniej jednak wyniki uzyskane w badaniu Hodson 2002 liczone dla comiesięcznego efektu (p=0,0002) świadczą o istotnej przewadze terapii TIS względem kolistyny w nebulizacji. Choć wyniki nie pozwalają na precyzyjne obliczenia różnicy w efekcie dla porównania pośredniego CDPI vs CNEB, biorąc pod uwagę powyższe wyniki i oszacowania (CDPI nie gorsze od TIS (p≈0,29), oraz wyniki z badania Hodson 2002 wskazujące na wyższość TIS nad CNEB można przewidywać, iż analizowana terapia CDPI może być nieco gorsza bądź nie gorsza od terapii CNEB w długim okresie leczenia i obserwacji (5-6 miesięcy).

**Tabela 20. Zmiana odsetka wartości należącej FEV<sub>1</sub> (FEV<sub>1</sub>% w.n.) w 5-6 miesiącu względem wartości wyjściowej dla porównania CDPI vs CNEB (poprzez wspólny komparator TIS); FREEDOM 2013, Hodson 2002.**

Badanie	Interwencja	n	Średnia zmiana FEV <sub>1</sub> % w.n.	Różnica średnich zmian w % (95% CI)	p-value	GRADE
<b>CDPI vs TIS</b>						
<i>FREEDOM</i>	CDPI	183	0,964 (0,1994) <sup>^^</sup>	-0,97 (-2,74; 0,86) <sup>^^</sup> 0,29& wysoka		
	TIS	190	0,986 (0,1898) <sup>^^</sup>			
<b>TIS vs CNEB</b>						
<i>Hodson 2002</i>	TIS	10	1,75*	6,15* - niska <sup>^</sup>		
	CNEB	11	-4,4*			

<sup>^</sup>nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych.

<sup>^^</sup>Średnie zmiany z SD z log (transformacja logarytmiczna danych z obliczoną skorygowaną różnicą średnich zmian;

\*Wartości oszacowane na podstawie miesięcznej zmiany (nachylenia) FEV<sub>1</sub>% obliczonej przez autorów badania

### Stopień dyscypliny terapeutycznej (*compliance*)

W badaniach *FREEDOM* i *Hodson 2002* przedstawiono wyniki dotyczące *compliance* definiowanego jako odsetek pacjentów, którzy przestrzegali zaleceń terapeutycznych w przypadku ≥75% zaleconych dawek dla 4-tygodniowego i 24-tygodniowego okresu obserwacji. Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi nie

odnotowano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania *compliance*  $\geq 75\%$  pomiędzy grupą poddawaną leczeniu kolistyną w postaci suchego proszku do inhalacji (CDPI) a grupą stosującą kolistynę w nebulizacji.

**Tabela 21. Stopień dyscypliny terapeutycznej (*compliance*)  $\geq 75\%$  dla okresu obserwacji od 4 do 24 tygodni; CDPI vs CNEB; FREEDOM; Hodson 2002**

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	n	n (%)	OR (95% CI)	GRADE
<b>CDPI vs TIS</b>						
<b>FREEDOM</b>	CDPI	24 tygodnie	183	122 (66,7 <sup>^</sup> )	0,83 (0,54; 1,29)	wysoka
	TIS		191	135 (70,7 <sup>^</sup> )		
<b>TIS vs CNEB</b>						
<b>Hodson 2002</b>	TIS	4 tygodnie	53	52 (98,1)	7,70 (0,93; 63,76)	wysoka
	CNEB		62	54 (87,1)		
<b>wynik porównania pośredniego</b>						
<b>CDPI vs CNEB:</b> Fixed model pooled effect OR = 6,39 (0,74; 55,33)						wysoka

<sup>^</sup>Dane zaczerpnięte z przeglądu *Tappenden 2013*

### Ocena oporności *P. aeruginosa* na antybiotykoterapię

W obu badaniach przedstawiono dane mikrobiologiczne dotyczące oceny oporności *Pseudomonas aeruginosa* na stosowaną antybiotykoterapię. Jednakże ze względu na brak precyzyjnych danych i spójnego okresu obserwacji wyniki dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w sposób opisowy. W badaniu FREEDOM odsetek izolatów opornych na kolistynę w obu grupach terapeutycznych po 24 tygodniach leczenia był niski ( $\leq 1,1\%$ ) w porównaniu do odsetka izolatów opornych na tobramycynę (19,7%). Nie obserwowano wzrostu odsetka izolatów opornych na kolistynę. W badaniu Hodson 2002 odnotowano stabilizację odsetka pacjentów zakażonych szczepami *Pseudomonas aeruginosa* opornymi na tobramycynę (55% vs 55%) i kolistynę (34% vs 34%) w grupie pacjentów przyjmujących kolistynę w nebulizacji (ocena przed leczeniem i po 4 tygodniach leczenia). W grupie leczonej tobramycyną w nebulizacji odnotowano wzrost oporności na tobramycynę (38% pacjentów zakażonych izolatami o MIC  $\geq 4\text{mg/l}$  przed leczeniem vs 49% po 4 tygodniach leczenia) z jednoczesnym spadkiem odsetka pacjentów zakażonych szczepami opornymi na kolistynę (27% vs 16%).

#### 4.2.1.2. Poszerzona analiza skuteczności praktycznej

##### Analiza preferencji pacjentów - badanie Cameron 2014

Wnioskodawca zidentyfikował jedno badanie Cameron 2014 przeprowadzone w warunkach rutynowej praktyki klinicznej w jednym z ośrodków leczących pacjentów z mukowiscydozą na terenie Wielkiej Brytanii. Celem badania była ocena wczesnych doświadczeń związanych ze stosowaniem nowo wprowadzonego produktu leczniczego Colobreathe. Uczestnicy badania oceniali łatwość użycia inhalatora, czas poświęcony na aplikację leku, satysfakcję z zastosowania leku, skuteczność oraz estymowany stopień dyscypliny terapeutycznej w długim okresie obserwacji (adherence) w odniesieniu do kolistyny w nebulizacji oraz Colobreathe. Jednakże w ww. badaniu populacja pacjentów była niezgodna z populacją wnioskowaną (do badania Cameron 2014 włączono pacjentów, którzy wcześniej stosowali kolistynę i wykazali nietolerancję bądź niski *compliance*). Ponadto badanie zostało przeprowadzone na bardzo nielicznej grupie pacjentów (13 osób). Co więcej autorzy badania podkreślają, iż niezbędne są badania długoterminowe w celu oceny czy efekt się utrzyma oraz czy przełoży się na poprawę efektów klinicznych u leczonych pacjentów.

#### 4.2.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Colobreathe vs kolistyna w nebulizacji (porównanie bezpośrednie)

We włączonym badaniu klinicznym COLO/DPI/02/05 porównującym Colobreathe z kolistyną w nebulizacji analizowano następujące punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa w 4-tygodniowym okresie leczenia:

- utrata z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych;
- zgony;
- zdarzenia niepożądane ogółem,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- poważne zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (częstość  $\geq 5\%$ ).

W ocenie uwzględniono dane dla wszystkich pacjentów, którzy zostali włączeni do badania oraz przyjęli co najmniej jedną dawkę któregośkolwiek z leków (n=16, n=15 odpowiednio dla ramion CDPI i CNEB).

## Zgony

Zarówno w grupie CDPI jak i CNEB nie odnotowano zgonów.

## Utrata z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

W badaniu analizowano częstość występowania utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych. Częstość utraty pacjentów z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych była podobna w obu analizowanych grupach. Otrzymany wynik dla ilorazu szans nie wykazuje znamienności statystycznej.

**Tabela 22. Liczby i odsetki pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych dla porównania CDPI vs CNEB (COLO/DPI/02/05)**

Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
CDPI	16	2 (12,5)	5,34 (0,35; 82,13)	-
CNEB	15	0 (0)		

<sup>1</sup>Dane na podstawie doniesień konferencyjnych i opracowań wtórnych – duże prawdopodobieństwo, że część danych nie została opublikowana.

## Zdarzenia niepożądane

W trakcie stosowania leczenia w obu grupach terapeutycznych nie zarejestrowano ciężkich zdarzeń niepożądanych. Do najczęściej notowanych zdarzeń niepożądanych w grupie CDPI należały zaburzenia związane z układem oddechowym (100 %), zaburzenia smaku (87,5 %), kaszel (81,3 %) oraz podrażnienie gardła (81,3%), natomiast w grupie pacjentów stosujących kolistymetaz sodowy w nebulizacji – zaburzenia układu oddechowego (46,7 %), kaszel (46,7 %) i świszczący oddech (33,3 %). Istotnie częściej w grupie pacjentów CDPI występowały zdarzenia niepożądane ogółem, poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, kaszel, podrażnienie gardła, zaburzenia smaku i zaburzenia związane z układem oddechowym. NNH dla zdarzeń niepożądanych ogółem było równe 3 (95% CI: 2;6), co oznacza, że w trakcie leczenia 3 pacjentów z CF i przewlekłym zakażeniem płuc o etiologii *Pseudomonas aeruginosa* za pomocą CDPI przez okres 4 tygodni można spodziewać się jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożadanego ogółem. Analogicznie, leczenie 3 pacjentów może prowadzić do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku poważnego zdarzenia niepożadanego, zdarzenia niepożadanego związanego z leczeniem lub kaszlu, natomiast dwóch – powoduje wystąpienie jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożadanego w postaci podrażnienia gardła, zaburzeń smaku i układu oddechowego. W grupie CDPI zaobserwowano mniejszą częstość występowania duszności, bólu w obrębie jamy ustnej i gardła oraz bólu głowy w porównaniu do pacjentów którym podawano kolistymetaz sodowy metodą nebulizacji; różnice te nie były jednak istotne statystycznie.

**Tabela 23. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem, poważne, ciężkie, związane z leczeniem i najczęściej występujące, CDPI vs CNEB (COLO/DPI/02/05).**

Zdarzenie niepożądane	Interwencja		OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	CDPI (N=16)	CNEB (N=15)			
AEs ogółem, n (%)	16 (100)	9 (60)	22,58 (1,54; 332,07)	3 (2; 7)	średnia <sup>2</sup>
Poważne AEs, n (%)	7 (43,75)	1 (6,6)	10,89 (1,52; 78,25)	3 (2; 8)	średnia <sup>2</sup>
Ciężkie AEs, n (%)	0 (0)	0 (0)	-1	-	średnia <sup>2</sup>
AEs związane z leczeniem, n (%)	16 (100)	9 (60)	22,58 (1,54; 332,07)	3 (2; 7)	średnia <sup>2</sup>
<b>Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (częstość ≥5%)</b>					
Kaszel, n (%)	13 (81,3)	7 (46,7)	4,95 (1,28; 19,23)	3 (2; 13)	średnia <sup>2</sup>
Podrażnienie gardła, n (%)	13 (81,3)	3 (20)	17,33 (3,90; 77,00)	2 (2; 3)	średnia <sup>2</sup>



Mokry kaszel, n (%)	2 (12,5)	1 (6,7)	2,0 (0,24; 16,71)	-	średnia <sup>2</sup>
Duszność, n (%)	3 (18,8)	4 (26,7)	0,63 (0,15; 2,63)	-	średnia <sup>2</sup>
Ból jamy ustnej i gardła, n (%)	2 (12,5)	2 (13,3)	0,93 (0,16; 1,51)	-	średnia <sup>2</sup>
Gorączka, n (%)	2 (12,5)	1 (6,7)	2,0 (0,24; 16,71)	-	średnia <sup>2</sup>
Zaburzenia smaku, n (%)	14 (87,5)	3 (20)	28,0 (5,46; 143,53)	2 (2;3)	średnia <sup>2</sup>
Zaburzenia układu oddechowego, n (%)	16 (100)	7 (46,7)	37,40 (2,55; 549,58)	2 (2; 4)	średnia <sup>2</sup>
Świszczący oddech, n (%)	7 (43,8)	5 (33,3)	1,56 (0,46; 5,28)	-	średnia <sup>2</sup>
Dyskomfort w klatce piersiowej, n (%)	4 (25)	2 (13,3)	2,17 (0,45; 10,48)	-	średnia <sup>2</sup>
Wymioty, n (%)	2 (12,0)	0 (0)	5,34 (0,35; 82,13)	-	średnia <sup>2</sup>
Ból głowy, n (%)	1 (6,3)	2 (13,3)	0,43 (0,05; 3,62)	-	średnia <sup>2</sup>

<sup>1</sup>W przypadku braku zdarzeń w obu grupach odstąpiono od wykonania obliczeń. <sup>2</sup>Dane na podstawie doniesień konferencyjnych i opracowań wtórnych – duże prawdopodobieństwo, że część danych nie została opublikowana.

### Colobreathe vs kolistyna w nebulizacji (porównanie pośrednie)

W zakresie bezpieczeństwa przeprowadzenie porównania pośredniego nie było możliwe (ze względu na brak danych).

#### 4.2.1.4. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Colobreathe w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku 6 lat i powyżej przeszukano strony internetowe instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (URPL, EMA i FDA). Ponadto zamieszczono także dane z okresowego raportu o bezpieczeństwie – PSUR.

### Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Zgodnie z informacją przedstawioną w dokumencie bezpieczeństwo stosowania leku oceniano łącznie u 237 uczestników badania (225 pacjentów z mukowiscydozą i 12 zdrowych ochotników). Z wymienionych powyżej, 187 pacjentów w wieku >6 lat stosowało produkt leczniczy Colobreathe w dawce 1 kapsułka dwa razy na dobę w trwającym 24 tygodnie porównawczym badaniu III fazy. Badaniem objęto: 32 pts z grupy wiekowej 6 – 12 lat, 41 pts w grupie wiekowej 13 – 17 lat i 114 pts w wieku >18 lat. Najczęściej odnotowanymi zdarzeniami niepożądanymi w procentowym ujęciu wszystkich leczonych ocenianą interwencją były: nieprzyjemny posmak (62%), kaszel (59,4%), podrażnienie gardła (43,9%), duszność (16,6%) i chrypka.

Tabela 24. Zdarzenia niepożądane obserwowane w czasie nadzoru po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10) <sup>1</sup>	Często (≥1/100 do < 1/1 000)	Niezbyt często (≥1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do < 1/1 000)	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość na lek		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Wahania wagi ciała, obniżony apetyt		

Zaburzenia psychiczne			Niepokój		
Zaburzenia układu nerwowego		Zaburzenia równowagi, ból głowy	Drgawki, senność		
Zaburzenia ucha i błędnika		Szum w uszach	Uczucie zatkanego uszu		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność, kaszel, chrypka, podrażnienie gardła	Krwioplucie, skurcz oskrzeli, astma, świsty oddechowe, dyskomfort w klatce piersiowej, zakażenie dolnych dróg oddechowych, produktywny kaszel, rzężenie w płucach	Ból w klatce piersiowej, zwiększenie duszności, ból gardłowo-krtaniowy, krwawienie z nosa, ropna płwocina, nieprawidłowe odgłosy oddechowe w klatce piersiowej, zwiększona ilość wydzieliny z górnych dróg oddechowych		
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaburzenia smaku	Wymioty, nudności	Biegunka, ból zębów, nadmierne wydzielanie śliny, wzdęcia		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból stawów			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Białkomocz		
Zaburzenia ogólnoustrojowe i stany w miejscu podania			Pragnienie		
Nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych		Obniżenie natężonej objętości wydechowej			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Błędne podanie leku		

### Dzieci i młodzież

W badaniu klinicznym trwającym 24 tygodnie, w którym produkt leczniczy Colobreathe podawany był dwa razy na dobę, zarówno w populacji dorosłych pacjentów jak i u dzieci i młodzieży w przedziale wiekowym 6-17 lat zdarzenia niepożądane rejestrowane w populacji młodszych pacjentów nie odbiegały od efektów ubocznych w populacji ogólnej. Najczęściej rejestrowano: kaszel (55%), nieprzyjemny posmak (51%), podrażnienie gardła (34%), duszności (10%) i chrypkę (10%).

### **Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPL i PSUR**

#### **Komunikaty URPL, EMA, FDA, PSUR**

Na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych oraz *European Medicines Agency* nie odnaleziono alertów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Colobreathe.

Na stronach FDA odnaleziono jedynie informacje odnośnie bezpieczeństwa stosowania kolistymetatu sodowego w postaci iniekcji dożylniej. Ze względu na fakt, iż przedmiot analizy stanowi postać DPI nie przedstawiono odnalezionych danych.

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa uwzględniono również dane pochodzące z okresowego raportu o bezpieczeństwie PSUR. Do zidentyfikowanych czynników ryzyka związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Colobreathe autorzy dokumentu zaliczyli: kaszel/mokry kaszel, podrażnienie gardła, dyskomfort/ból w klatce piersiowej, świszczący oddech/skurcz oskrzeli, duszności, infekcje dolnych dróg oddechowych i zaburzenia smaku.

Natomiast wśród potencjalnych czynników ryzyka wymieniono: zaostrzenia w przebiegu ciężkiej miastenii, infekcje jamy ustnej i gardła, nefrotoksyczność, neurotoksyczność, hepatotoksyczność, fragmentacja kapsułki.

Ponadto w analizowanym dokumencie zamieszczono dane pochodzące z analizy interim do badania obserwacyjnego, w trakcie którego zarejestrowano zdarzenia niepożądane nie występujące wcześniej w trakcie przyjmowania Colobreathe. Szczególną uwagę zwrócono na osteopenię i cukrzycę związaną z mukowiscydozą. Należy jednak wziąć pod uwagę trudności w interpretacji uzyskanych wyników (dane pochodzą z rejestru pacjentów).

### **Bezpieczeństwo na podstawie badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo Colobreathe**

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono 1 badanie (Goldman 2013), którego wyniki zaprezentowano jedynie w postaci doniesień konferencyjnych. W analizowanym badaniu upubliczniono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji, również pośrednio poprzez parametry farmakokinetyczne.

Badania Goldman 2013 jest to wieloosrodkowe badanie typu single arm, open-label. Hipotezy badawczej nie podano, badanie zostało zaprojektowane w celu oceny znaczenia systemowej ekspozycji na kolistymetat sodowy i aktywne produkty jego rozpadu podczas wielokrotnego dawkowania produktu leczniczego w postaci suchego proszku do inhalacji u pacjentów z CF oraz ustalenia czy poziom substancji czynnej w osoczu związane jest z ryzykiem toksykologicznym. Ocenianymi punktami końcowymi były; parametry farmakokinetyczne i bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane, zmiany w parametrach laboratoryjnych, ocena funkcji płuc. Populację wyjściową stanowili chorzy na mukowiscydozę z przewlekłą infekcją płuc wywołaną przez *P. aeruginosa*, zdefiniowaną jako:  $\geq 50\%$  próbek (minimum 3) pozytywnych w kierunku *P. aeruginosa* w trakcie 12 miesięcy przed podaniem kolistymetatu sodowego, pozytywny wynik 2 próbek płwociny lub wymazu z gardła w kierunku *P. aeruginosa* w trakcie 6 miesięcy przed podaniem kolistymetatu sodowego, w wiek od 6 do 60 lat.

Po okresie wash-out trwającym 72h, trzydziestu czterech pacjentów z mukowiscydozą i przewlekłą infekcją płuc wywołaną *P. aeruginosa* rozpoczęło inhalację kolistymetatem sodowym (Colobreathe) w dawce 1 662 500 IU dwa razy dziennie. Leczenie kontynuowano przez 7 dni. Próbki krwi do oceny parametrów farmakokinetycznych pobierano w baseline (dzień 1) oraz 0; 0,25; 0,5; 1;2;3 i 6 godzin po dawce w dniu 8. Próbki płwociny zbierano przed podaniem leku w dniu 1 i 8 oraz 1 godzinę po podaniu leku w dniu 8. Próbki moczu zbierano przed podaniem leku w dniu 1 i 8 oraz 6 godzin po podaniu leku w dniu 8. Poziom kolistyny oznaczano za pomocą metody LS-MS/MS.

Autorzy badania podali informację, iż nie zarejestrowano zgonów ani klinicznie istotnych zmian w zakresie parametrów laboratoryjnych. Nie wystąpiła również istotna zmiana wartości należącej FEV1%. Wśród zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wymieniono: ból w klatce piersiowej, kaszel oraz obturację oskrzeli (17.6% pts). W badaniu ponadto przedstawiono szczegółowe wyniki dotyczące oceny parametrów farmakokinetycznych. Na podstawie wyników z profilu farmakokinetycznego wysunięto nast. następujące wnioski:

- wysoka wartość stosunku stężenia kolistymetatu sodowego w płwocinie do stężenia w osoczu wskazuje na niski stopień absorpcji w płucach;
- inhalacja kolistymetatem sodowym w postaci suchego proszku wiąże się z niską ekspozycją systemową, ograniczając ryzyko toksyczności oraz interakcji z innymi lekami;
- niski procent dawki (<3%) wydalany przez nerki sugeruje, że lek może być stosowany u pacjentów z niewydolnością nerek bez konieczności dostosowywania dawkowania.

## **4.3. Komentarz Agencji**

Brak jest badań analizujących wpływ ocenianej interwencji na przeżycie pacjentów z mukowiscydozą z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa*.

Wnioskodawca w ramach przeszukania baz danych odnalazł 1 randomizowane badania pierwotne porównujące ocenianą interwencję z kolistyną w nebulizacji (CNEB)(COLO/DPI/02/05) w populacji pacjentów z mukowiscydozą i przewlekłym zakażeniem płuc o etiologii *Pseudomonas aeruginosa*. Jednakże wyniki badania zostały opublikowane w postaci posteru zawierającego jedynie część danych, wobec czego w analizie wykorzystano dodatkowo informacje zamieszczone w dokumentach EMA i HAS oraz przeglądzie systematycznym NHS (Tappenden 2013). Wnioskodawca przedstawił także wyniki z wieloosrodkowego, pierwotnego badania klinicznego z randomizacją (podtyp II A w klasyfikacji wytycznych AOTMiT) typu *open-label*: FREEDOM (COLO/DPI/02/06) - porównujące kolistymetat sodowy w postaci suchego proszku do inhalacji (Colobreathe, CDPI) z tobramycyną w nebulizacji (TIS) w populacji pacjentów z mukowiscydozą (CF) w wieku

≥6 lat, z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa*. Ponieważ Analitycy Agencji odrzucili tobramycynę jako adekwatny komparator wyniki z badania porównującego Colobreathe z tobramycyną w nebulizacji nie zostały przedstawione w niniejszym raporcie.

Ze względu na fakt, iż w porównaniu bezpośrednim Colobreathe vs kolistyna w nebulizacji uwzględniono badanie, którego wyniki upubliczniono jedynie w postaci doniesień konferencyjnych i opracowań wtórnych, a samo badanie zostało zaprojektowane w metodyce cross-over, na małą populację i z krótkim czasem obserwacji Wnioskodawca przedstawił także wyniki dla porównania pośredniego colobreathe vs kolistyna w nebulizacji w leczeniu zakażeń płucnych wywołanych przez *P.aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥6 lat. Porównanie pośrednie z kolistyną w nebulizacji zostało przedstawione poprzez wspólną grupę referencyjną – tobramycynę w nebulizacji, celem potwierdzenia wyników otrzymanych w porównaniu bezpośrednim.

W porównaniu pośrednim uwzględniono wyniki dwóch porównań bezpośrednich:

- Colobreathe vs tobramycyna w nebulizacji;
- Tobramycyna w nebulizacji vs kolistyna w nebulizacji.

Dane uwzględnione w porównaniu Colobreathe z kolistyną w nebulizacji wskazują na porównywalną skuteczność (brak różnic istotnych statystycznie) obu opcji terapeutycznych (porównanie bezpośrednie) w zakresie jakości życia i oceny funkcji płuc (zmiana FEV<sub>1</sub>% oraz FVC). Analiza przeprowadzona w ramach porównania pośredniego potwierdziła uzyskany wynik odnośnie braku różnic we wpływie zastosowanej terapii na zmianę odsetka FEV<sub>1</sub> po 4 tygodniach i 5 miesiącach terapii. Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania *compliance* pomiędzy grupą poddawaną leczeniu kolistyną w postaci suchego proszku do inhalacji (CDPI) a grupą stosującą kolistynę w nebulizacji.

W ramach oceny bezpieczeństwa leczenie kolistymetatem sodowym w postaci suchego proszku do inhalacji (Colobreathe) (porównanie bezpośrednie) wykazano, że statystycznie częściej po stronie analizowanej interwencji występowały: zdarzenia niepożądane ogółem, poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, kaszel, podrażnienie gardła, zaburzenia smaku i zaburzenia związane z układem oddechowym.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego Colobreathe (kolistymetat sodowy) w postaci proszku do inhalacji, stosowanego w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych na mukowiscydozę w wieku  $\geq 6$  lat, w porównaniu do kolistyny oraz tobramycyny podawanych w nebulizacji.

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji oraz analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. Cost-Minimization Analysis).

##### Populacja

Populacja docelowa zdefiniowana przez wnioskodawcę: pacjenci z mukowiscydozą w wieku co najmniej 6 lat, u których występuje przewlekłe zakażenie płuc wywołane przez bakterię *Pseudomonas aeruginosa*.

##### Porównywane interwencje

W analizie porównano wnioskowaną terapię kolistymetat sodowy (produkt Colobreathe) z kolistyną w nebulizacji oraz tobramycyną w nebulizacji.

##### Perspektywa

Analizę podstawową wykonano w dwóch wariantach – z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta (NFZ+P).

##### Horyzont czasowy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w horyzoncie czasowym określony na podstawie badania włączonego do analizy efektywności klinicznej, wynoszącym 24 tygodnie. W ramach analizy wrażliwości dla porównania kolistyna DPI vs kolistyna w nebulizacji rozważono dodatkowo horyzont o długości 4 tygodni.

##### Dyskontowanie

W związku z przyjętym horyzontem czasowym nieprzekraczającym roku w analizie nie przeprowadzono dyskontowania kosztów.

##### Koszty

W analizie uwzględniono:

- koszt leczenia z udziałem produktu leczniczego Colobreathe;
- koszt terapii z udziałem kolistyny i tobramycyny stosowanych w postaci nebulizacji (produkty lecznicze Colistin TZF, Bramitob, Tobi);
- koszty związane z zakupem i dezynfekcją nebulizatora (koszty podania leku);
- koszty monitorowania pacjentów z populacji docelowej stosujących rozważane w analizie leki.

Koszty leczenia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ww. leków nie został uwzględnione w modelu.

##### Model

Analizę ekonomiczną przeprowadzono przy użyciu arkusza kalkulacyjnego Microsoft Office Excel.



Zgodnie z przyjętą techniką analityczną (analiza minimalizacji kosztów, CMA) w modelu uwzględniono jedynie koszty różniące. W oszacowaniach dotyczących zużycia zasobów dodatkowych wykorzystano informacje uzyskane w wyniku konsultacji z ekspertem medycznym stanowisko eksperta.

W analizie ekonomicznej wzięto pod uwagę następujące efekty zdrowotne: ocena funkcji płuc (zmiana FEV1% wartości należnej, FVC), ocena zaostżeń oraz dodatkowa antybiotykoterapia antypseudomonalna.

Podstawowe założenia modelu ekonomicznego:

- jako technologię opcjonalną względem kolistyny w DPI (produkt leczniczy Colobreathe) wybrano tobramycynę w nebulizacji (produkty lecznicze Bramitob i Tobi) oraz kolistynę w nebulizacji (produkt leczniczy Colistin TZF);
- z powodu braku różnic w efektywności klinicznej porównywanych interwencji zastosowano technikę minimalizacji kosztów,
- w analizie podstawowej przyjęto 24-tygodniowy horyzont czasowy oparty o czas trwania badania klinicznego FREEDOM 2013,
- w ramach analizy podstawowej dzienne zużycie porównywanych interwencji oszacowano zgodnie z zalecanym dawkowaniem opisanym w charakterystykach rozważanych leków,
- w ramach analizy podstawowej przyjęto współczynnik compliance na poziomie 70,7% dla pacjentów stosujących antybiotyki w nebulizacji oraz 66,7% dla pacjentów stosujących kolistynę w DPI (produkt leczniczy Colobreathe) – wartości na podstawie raportu Tappenden 2013;
- w oszacowaniach uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne różniące porównywane technologie – koszty leków, koszty ich podania oraz koszty monitorowania leczenia chorych,
- nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, ponieważ mają one charakter przejściowy (związane są z formą podawania antybiotyku) oraz dla większości pacjentów są jedynie uciążliwe,
- ze względu na przyjęty horyzont czasowy, który nie przekracza roku, nie uwzględniono dyskontowania kosztów,
- uwzględniając wymogi art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji oraz Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań przeprowadzono dodatkowe oszacowania ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych technologii medycznych co wymagało przeprowadzenia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w populacji docelowej.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Ocena przedstawiona w niniejszym rozdziale uwzględnia ustalenia podjęte podczas prac zespołu ds. bieżącej oceny analiz ekonomicznych.

Tabela 25. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu

Parametr modelu		Wartość w analizie podstawowej	
<b>Parametry kosztowe</b>			
<b>Koszt Colobreathe 1 662 500 j.m. proszek do inhalacji, kapsułki twarde, 56 kapsułek twardej oraz 1 inhalator proszkowy (Turbospin)</b>	Cena zbytu netto 56 kapsułek twardej oraz 1 inhalator proszkowy (Turbospin)	██████ PLN	
	Koszt dziennej terapii perspektywa NFZ	██████ z RSS) PLN	
	Koszt dziennej terapii perspektywa wspólna	██████ z RSS) PLN	
<b>Koszt kolistyny (Colistin TZF) w nebulizacji [dane z Obwieszczenia Ministra Zdrowia]</b>	Koszt za opakowanie perspektywa wspólna	291,46 PLN	
	Koszt dziennej terapii perspektywa NFZ	43,24 PLN	
	Koszt dziennej terapii perspektywa wspólna	43,72 PLN	
<b>Koszt tobramycyny (Bramitob, Tobi) w nebulizacji [dane z Obwieszczenia Ministra Zdrowia]</b>	Koszt za opakowanie perspektywa wspólna	Bramitob	8 731,80 PLN
		Tobi	7 019,46 PLN
	Koszt dziennej terapii perspektywa NFZ	303,18 PLN	
	Koszt dziennej terapii perspektywa wspólna	303,18 PLN	
<b>Koszt tobramycyny (Bramitob, Tobi) w nebulizacji [dane DGL]</b>	Koszt za opakowanie perspektywa NFZ	Bramitob	4 762,96 PLN
		Tobi	4 394,29 PLN
	Koszt dziennej terapii perspektywa NFZ	168,24 PLN	
<b>Koszty dodatkowe (koszt nebulizatora i jego dezynfekcji)</b>	Nebulizator Pari LC Plus	135,00 PLN	
	Dezynfekcja sprzętu	0,72 PLN /dzień	
<b>Koszty monitorowania leczenia</b>	Badanie spirometryczne	Wycena punkt. świadczenia [pkt.]	5
		Średni koszt/ pkt.	11,13 PLN
		Zużycie/ pacjent	2/rok
<b>Użyteczności stanów zdrowia</b>			
<b>Użyteczność dla pacjenta z mukowiscydozą, u którego występuje przewlekłe zakażenie płuc wywołane przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>		0,68	

Parametr modelu		Wartość w analizie podstawowej	
<b>Pozostałe parametry</b>			
<b>Dawkowanie antybiotyków</b>	Kolistyna (produkt leczniczy Colobreathe 1 662 500 j.m. proszek do inhalacji, kapsułki twarde)	Dawkowanie/schemat leczenia	Jedna kapsułka dwa razy na dobę
		Liczba dziennych dawek w opakowaniu	28
	Kolistyna w nebulizacji (produkt leczniczy Colistin TZF)	Dawkowanie/schemat leczenia	Od 1 mln do 2 mln j.m. dwa razy na dobę (w analizie zastosowano wartość średnią równą 3 mln j.m. na dobę).
		Liczba dziennych dawek w opakowaniu	6,67
	Tobramycyna (produkty lecznicze Bramitob, Tobi)	Dawkowanie/schemat leczenia	Zawartość jednego pojemnika (300 mg) dwa razy na dobę (600 mg/dobę) przez 28 dni. Po 28 dniach leczenia tobramycyną, preparat należy odstawić na okres następných 28 dni (28 dni leczenia na przemian z 28-dniowymi przerwami w podawaniu leku).
		Liczba dziennych dawek w opakowaniu	28
<b>Perspektywa</b>		NFZ, wspólna (pacjent+NFZ)	
<b>Stopa dyskontowa</b>		Koszty 0%, efekty 0%	
<b>Współczynnik compliance</b>	Kolistyna w nebulizacji		70,70%
	Tobramycyna w nebulizacji		70,70%
	Kolistyna w DPI (produkt leczniczy Colobreathe)		66,70%
<b>Horyzont czasowy w modelu</b>		24 tygodnie	
<b>Próg opłacalności</b>		119 577 PLN/QALY	

### Ograniczenia analizy według wnioskodawcy

- „Wartości współczynnika compliance przyjęto na podstawie badania FREEDOM 2013 (publikacja Schuster 2013, raport HTA), zgodnie z którym stopień przestrzegania zaleconego dawkowania był nieco niższy w grupie pacjentów stosujących produkt leczniczy Colobreathe. Biorąc pod uwagę fakt, iż w grupie kolistyny w DPI odnotowano wyższy odsetek pacjentów, którzy przerwali badanie względem tego odsetka w grupie tobramycyny w nebulizacji, można wnioskować, że compliance dla populacji nieuwzględniającej pacjentów utraconych z badania byłby znacznie lepszy w grupie analizowanej interwencji niż w grupie komparatora. Z uwagi na powyższe, w ramach analizy wrażliwości rozważono alternatywne wartości współczynnika compliance.”
- „Zużycie zasobów związane z monitorowaniem pacjentów leczonych kolistyną (w formie DPI oraz w nebulizacji) przyjęto bazując na opinii eksperta medycznego. Należy mieć jednak na uwadze, iż w ramach analizy wrażliwości rozważano alternatywne wartości, które nie wpłynęły na wnioski płynące z analizy.”

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W analizie uwzględniono jedynie wyniki dla porównania Colobreathe vs kolistyna w nebulizacji. Nie przedstawiono wyników dla porównania Colobreathe vs tobramycyna w nebulizacji ze względu na fakt, iż analitycy Agencji odrzucili tobramycynę jako adekwatny komparator. Wyniki z porównania Colobreathe z tobramycyną w nebulizacji znajdują się w AE Wnioskodawcy str. 29.

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej dla porównania kolistyna DPI (Colobreathe) vs kolistyna w nebulizacji

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	Kolistyna w DPI (Colobreathe)	Kolistyna w nebulizacji	Kolistyna w DPI (Colobreathe)	Kolistyna w nebulizacji
<b>wyniki z RSS</b>				
<b>Całkowity koszt leczenia [PLN]</b>		5 320		5 623
<b>Koszt preparatu</b>		5 136		5 193

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	Kolistyna w DPI (Colobreathe)	Kolistyna w nebulizacji	Kolistyna w DPI (Colobreathe)	Kolistyna w nebulizacji
[PLN]				
Koszt monitorowania [PLN]	184	184	184	184
Koszt dodatkowy [PLN]	0	0	0	246
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]	0,3130	0,3130	0,3130	0,3130
Współczynnik koszty/żyteczność CUR [PLN/QALY]		16 998		17 966
<b>wyniki bez RSS</b>				
Całkowity koszt leczenia [PLN]		5 320		5 623
Koszt preparatu [PLN]		5 136		5 193
Koszt monitorowania [PLN]	184	184	184	184
Koszt dodatkowy [PLN]	0	0	0	246
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]	0,3130	0,3130	0,3130	0,3130
Współczynnik koszty/żyteczność CUR [PLN/QALY]		16 998		17 966

Analiza minimalizacji kosztów wykazała, że koszt stosowania produktu leczniczego Colobreathe jest wyższy od kosztu stosowania kolistyny w nebulizacji, zarówno z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), jak i perspektywy wspólnej.

Z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) koszty stosowania produktu leczniczego Colobreathe są wyższe

- o [ ] PLN/ [ ] PLN (z/bez RSS) od kosztu stosowania kolistyny w nebulizacji.

Z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) koszty stosowania produktu leczniczego Colobreathe są wyższe

- o [ ] PLN/ [ ] PLN (z/bez RSS) od kosztu stosowania kolistyny w nebulizacji.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Z uwagi na zachodzenie okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji dla porównania kolistyna DPI vs kolistyna w nebulizacji dla każdego z ramion terapeutycznych wyznaczono cenę zbytu netto produktu leczniczego Colobreathe, przy której współczynnik CUR technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika CUR technologii opcjonalnej.

Przy uwzględnieniu perspektywy płatnika publicznego cena progowa opakowania jednostkowego produktu leczniczego Colobreathe wynosi:

- o [ ] PLN/ 1 096,06 PLN (z/bez RSS) – porównanie kolistyna DPI (Colobreathe) vs kolistyna w nebulizacji.

Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto (z/bez RSS).

Przy uwzględnieniu perspektywy wspólnej cena progowa opakowania jednostkowego produktu leczniczego Colobreathe wynosi:

- o [ ] PLN/ 1 158,76 PLN (z/bez RSS) – porównanie kolistyna DPI (Colobreathe) vs kolistyna w nebulizacji.

Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto (z/bez RSS).

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości. W analizie testowano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- o współczynnik compliance
  - o Kolistyna w nebulizacji: 42,40% [źródło: na podstawie Komunikatów DGL]; 75% [źródło: na podstawie opinii eksperta]



- Tobramycyna w nebulizacji: 64,56% [źródło: na podstawie Komunikatów DGL]; 85% [źródło: na podstawie opinii eksperta]
- Użyteczność dla pacjenta z mukowiscydozą, u którego występuje przewlekłe zakażenie płuc wywołane przez *Pseudomonas aeruginosa* – 0,79 [źródło: średnia ważona na podstawie danych z Bradley 2013]
- długość horyzontu czasowego: dla porównania kolistyna DPI vs kolistyna w nebulizacji rozważono dodatkowo horyzont o długości 4 tygodni.
- częstość badań specjalistycznych [źródło: częstość badań kontrolnych wykonywanych w ramach wizyty u specjalisty przyjęto w oparciu o konsultacje z ekspertem klinicznym]
  - Badanie spirometryczne: brak
  - Badanie spirometryczne, badanie materiału biologicznego: 3/rok
  - Badanie spirometryczne, badanie materiału biologicznego, rtg, morfologia, koagulogram, tranaminazy: 1/rok
- koszt zakupu nebulizatora
  - Wariant minimalny: 120 PLN [źródło: na podstawie danych ze sklepów ze sprzętem medycznym]
  - Wariant maksymalny: 155 PLN [źródło: na podstawie danych ze sklepów ze sprzętem medycznym]
- dzienny koszt leczenia z udziałem tobramycyny.
  - dla wariantu bez RSS: 168,24 [źródło: na podstawie danych DGL]
  - dla wariantu z RSS: 303,18 [źródło: na podstawie danych z obwieszczenia].

#### Wyniki analizy wrażliwości

Jednokierunkowa analiza wrażliwości, przeprowadzona w celu zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy ogólnie wykazała stabilność wyników, zgodnie z którymi leczenie z udziałem kolistyny DPI jest strategią droższą w porównaniu do rozważanych technologii opcjonalnych.

#### Uwagi AOTMiT

Wyniki analizy klinicznej wskazują na brak różnic istotnych statystycznie dla punktu końcowego stopień dyscypliny terapeutycznej (compliance) w przypadku porównania kolistyny DPI z tobramycyną w nebulizacji. W związku z tym należałoby przyjąć ten sam compliance dla porównywalnych terapii w ramach analizy podstawowej albo w ramach analizy wrażliwości. Patrz Rozdział „5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy”.

Jednym z parametrów modelu przyjętym w analizach ocenianych przez NICE (*P Tappenden, S Harnan, L Uttley, M Mildred, C Carroll and A Cantrell. Colistimethate sodium powder and tobramycin powder for inhalation for the treatment of chronic Pseudomonas aeruginosa lung infection in cystic fibrosis: systematic review and economic model, NICE 2013*) było uwzględnienie 1 lub 2- rocznej śmiertelności w trakcie leczenia oraz czasu do zaostrzeń. Jednocześnie należy zaznaczyć, że NICE wyraża wątpliwości odnośnie metod zastosowanych do szacowania wskaźnika śmiertelności na podstawie dostępnych danych klinicznych. Patrz Rozdział 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy”.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Populacja została określona zgodnie z wnioskiem, tj. pacjenci z mukowiscydozą w wieku co najmniej 6 lat, u których występuje przewlekłe zakażenie płuc wywołane przez bakterię <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/NIE	Wnioskodawca porównał terapię kolistyna DPI (Colobreathe) z kolistyną w nebulizacji oraz tobramycyną. Według analityków Agencji najbardziej adekwatnym komparatorem wydaje się jedynie kolistyna w postaci nebulizacji, która może być częściowo wyparta przez preparat Colobreathe. Dodatkowo patrz Rozdział „3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	W ramach analizy klinicznej nie wykazano różnic istotnych statystycznie (zarówno w przypadku oceny skuteczności jak i bezpieczeństwa) dla porównania kolistymetatu sodowego w postaci suchego proszku do inhalacji (kolistyny DPI) z kolistyną oraz tobramycyną w nebulizacji. W związku powyższym z tym przyjęto technikę minimalizacji kosztów (CMA).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz perspektywę wspólną, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjent (NFZ+P).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca porównał stosowanie technologii wnioskowanej kolistyna DPI (Colobreathe) do kolistyny w nebulizacji oraz tobramycyny w nebulizacji.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto horyzont wynoszący 24 tygodnie, co zostało uzasadnione na podstawie badania włączonego do analizy efektywności klinicznej (Freedom 2013), w którym okres obserwacji wynosił 24 tygodnie. Ponadto ChPL Colobreathe wskazuje na stosowanie leku przez okres co najmniej 24 tygodnie.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w związku z przyjętym horyzontem czasowym nieprzekraczającym roku (tj. 24 tygodnie w niniejszej analizie) w analizie nie przeprowadzono dyskontowania kosztów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	Patrz Rozdział „5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej”
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. Patrz Rozdział „5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości”

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W opinii analityków Agencji model wydaje się być poprawnie skonstruowany i dostosowany do wnioskowanego wskazania. Należy jednak podkreślić zastrzeżenia ograniczające wiarygodność uzyskanych wyników dotyczące przyjęcia niższego współczynnika dyscypliny terapeutycznej (compliance) dla preparatu Colobreathe w porównaniu do tobramycyny i kolistyny (w nebulizatorze) oraz nieprzeanalizowania 1 lub 2- rocznej śmiertelności w trakcie leczenia – parametr modelu przyjęty w analizach ocenianych przez NICE.

Pomimo, że w badaniu Freedom 2013 u nieco mniejszego odsetka pacjentów w grupie kolistyna DPI (66,7%) odnotowano compliance  $\geq 75\%$  zaleconych dawek w porównaniu z grupą komparatora (70,7%), obliczony iloraz szans wystąpienia analizowanego punktu końcowego wyniósł 0,83 (95% CI: 0,54; 1,29), co wskazuje na brak istotności statystycznej.

Biorąc pod uwagę fakt, iż w grupie ocenianej interwencji (kolistyna DPI) odnotowano nieistotny statystycznie wyższy odsetek pacjentów, którzy przerwali badanie względem tego odsetka w grupie komparatora (tobramycyna) można zatem wnioskować, że compliance dla populacji pacjentów przyjmującej kolistynę DPI lub

w nebulizacji będzie porównywalny do compliance grupy pacjentów przyjmujących tobramycynę w nebulizacji i wyniesie 70,70% (definiowany jako: odsetek pacjentów, którzy przyjęli  $\geq 75\%$  przydzielonych ampulek leku).

Jednym z istotnych parametrów modelu przyjętym w analizach ocenianych przez NICE (*P Tappenden, S Harnan, L Uttley, M Mildred, C Carroll and A Cantrell. Colistimethate sodium powder and tobramycin powder for inhalation for the treatment of chronic Pseudomonas aeruginosa lung infection in cystic fibrosis: systematic review and economic model, NICE 2013*) było uwzględnienie 1 lub 2- rocznej śmiertelności w trakcie leczenia. W ramach analizy klinicznej dostarczonej przez wnioskodawcę wśród analizowanych punktów końcowych nie było 1 lub 2- rocznej śmiertelności, natomiast oceniano wartość należną FEV1% i FVC, jakość życia, ocenę leczenia w opinii pacjenta (łatwość obsługi inhalatora), preferencje pacjenta oraz liczbę zdarzeń niepożądanych i liczbę zgonów.

Biorąc pod uwagę rokowania u chorych na mukowiscydozę: „Obecnie w Stanach Zjednoczonych średni wiek chorych w momencie śmierci wynosi 25 lat, a w Polsce ok. 20 lat (są przypadki chorych w wieku >40 lat). Największe znaczenie rokownicze mają wskaźniki czynnościowe układu oddechowego (głównie FEV1) z uwagi na fakt, iż niewydolność oddechowa jest najczęstszą przyczyną zgonu (>90%).” – fragment zaczerpnięty z analizy problemu decyzyjnego wnioskodawcy (APD, str. 20), analiza przeżyć pacjentów wydaje się być istotna.

Jednocześnie należy zaznaczyć, że NICE wyraża wątpliwości odnośnie metod zastosowanych do szacowania wskaźnika śmiertelności na podstawie dostępnych danych klinicznych.

Ogólna struktura modelu nie jest zbliżona do struktury modelu ekonomicznego przekazanego do AOTM (AWA dla preparatu Bramitob (tobramycyna) Nr: AOTM-OT-4351-7/2013) oraz modelu ekonomicznego ocenianego przez NICE (*P Tappenden, S Harnan, L Uttley, M Mildred, C Carroll and A Cantrell. Colistimethate sodium powder and tobramycin powder for inhalation for the treatment of chronic Pseudomonas aeruginosa lung infection in cystic fibrosis: systematic review and economic model, NICE 2013*). W obu przypadkach za technikę analityczną przyjęto analizę kosztów-użyteczności.

Niespójność ww. modelu i analizy ekonomicznej wnioskodawcy dotyczyła m.in. różnic w użytych metodach statystycznych przy ocenie odsetka wartości należnej FEV1% w 4 tygodniu badania. Dla porównania tobramycyny vs. kolistyna (w nebulizacji) wnioskodawca dla preparatu Bramitob wskazał na istotne statystycznie różnice na korzyść tobramycyny (wynik z badania Hodson 2002, uzyskany w teście Manna–Whitney’a–Wilcoxon na danych jednostkowych). Natomiast obliczona przez autorów analizy dla preparatu Colobreathe (na podstawie badania Hodson 2002) różnica średnich zmian wartości należnej FEV1% w 4 tygodniu badania względem wartości wyjściowej dla porównania tobramycyna vs kolistyna w nebulizacji na podstawie średniej procentowej zmiany względnej i średniej zmiany względem baseline, wskazała na korzyść tobramycyny względem kolistyny w nebulizacji, jednak uzyskana różnica nie była istotna statystycznie: 3,49 (95% CI: -0,27;7,25).

W odniesieniu do głównych różnic między analizowanym przez NICE modelem ekonomicznym a modelem ekonomicznym wnioskodawcy należy wymienić nieprzyjęcie / nieanalizowanie 1 lub 2- rocznej śmiertelności w trakcie leczenia oraz czasu do zaostrzeń (QALYs wg modelu ocenianego przez NICE: „Colistimethate sodium DPI, 1-year mortality model: 0,194, Colistimethate sodium DPI, 2-year mortality model 0,209, Nebulised tobramycin, 1-year mortality model 0,163, Nebulised tobramycin, 2-year mortality model 0,168).

#### Pozostałe ograniczenia:

Istotnym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest brak pełno tekstowej publikacji dla porównania kolistyna DPI vs. kolistyna w nebulizacji. Wyniki tego porównania oparto m.in. o dane z posteru i szątkowych danych zawartych w raporcie EMA.

### **5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu**

Uwagi do założeń i zakresów testowanych parametrów w analizie wrażliwości zostały przedstawione w Rozdziale 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości oraz 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy.

### **5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej**

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadził walidację wewnętrzną oraz ocenę konwergencji.

Ponadto wnioskodawca wskazuje, iż w celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy minimalizacji kosztów, przeprowadził analizę wrażliwości, oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy.

Ze względu na przyjęcie techniki analitycznej minimalizacji kosztów, walidacja zewnętrzna oszacowań, odnosząca się do zgodności ich wyników z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie została przeprowadzona, gdyż nie ma zastosowania w przypadku wybranej techniki analitycznej.

W ramach oceny konwergencji wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania kolistyny DPI we wnioskowanej populacji pacjentów. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 publikacje. Podsumowując w powyższych analizach włączano pacjentów z mukowiscydozą, u których występuje przewlekłe zakażenie płuc wywołane przez *Pseudomonas aeruginosa*. Przy wykorzystaniu techniki analitycznej koszty-żyteczność porównywano koszty oraz efekty zdrowotne kolistymetazu sodowego w postaci proszku do inhalacji (DPI) vs tobramycyna w nebulizacji w dożywnym oraz 24 -tygodniowym (horyzont badania klinicznego) horyzoncie czasu. W analizach wykazano, że zastosowanie kolistymetazu sodowego DPI oznacza utratę około 0,13 QALY w porównaniu z zastosowaniem tobramycyny w nebulizacji w horyzoncie dożywnym oraz brak różnic w zakresie uzyskanych efektów wyrażonych w postaci QALY dla porównania: kolistymetaz sodowy DPI vs tobramycyna w nebulizacji w horyzoncie badania klinicznego. Wyniki analiz wskazują, że kolistymetaz sodowy DPI w większości przyjętych wariantów jest strategią zdominowaną.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Natomiast zaobserwowano niespójność między wynikami badania Freedom 2013 a parametrami uwzględnionymi w modelu ekonomicznym wnioskodawcy. W analizie klinicznej wykazano brak różnic istotnych statystycznie dla punktu końcowego stopień dyscypliny terapeutycznej (compliance) w przypadku porównania kolistyny DPI z tobramycyną w nebulizacji. W związku z tym należałoby przyjąć ten sam compliance dla ww. terapii. Patrz rozdział 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy.

#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy nie uwzględniono tego samego współczynnika dyscypliny terapeutycznej (compliance) dla porównania kolistyna DPI z kolistyną w nebulizatorze, pomimo, że w analizie klinicznej nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla ww. punktu końcowego.

W związku z powyższym, w ramach obliczeń własnych przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy oraz z compliance wynoszącym 70,70% (odsetek pacjentów, którzy przyjęli  $\geq 75\%$  przydzielonych ampułek leku) dla preparatu Colobreathe.

Wyniki obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej dla porównania kolistyna DPI (Colobreathe) vs kolistyna w nebulizacji

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	Kolistyna w DPI (Colobreathe)	Kolistyna w nebulizacji	Kolistyna w DPI (Colobreathe)	Kolistyna w nebulizacji
<b>wyniki z RSS</b>				
Całkowity koszt leczenia [PLN]		5 320		5 623
Koszt preparatu [PLN]		5 136		5 193
Koszt monitorowania [PLN]	184	184	184	184
Koszt dodatkowy [PLN]	0	0	0	246
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]	0,3130	0,3130	0,3130	0,3130
Współczynnik koszty/żyteczność CUR [PLN/QALY]		16 998		17 966
<b>wyniki bez RSS</b>				
Całkowity koszt leczenia [PLN]		5 320		5 623
Koszt preparatu [PLN]		5 136		5 193
Koszt monitorowania [PLN]	184	184	184	184
Koszt dodatkowy [PLN]	0	0	0	246
Koszt inkrementalny				

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	Kolistyna w DPI (Colobreathe)	Kolistyna w nebulizacji	Kolistyna w DPI (Colobreathe)	Kolistyna w nebulizacji
[PLN]				
Efekt [QALY]	0,3130	0,3130	0,3130	0,3130
Współczynnik koszty/żyteczność CUR [PLN/QALY]		16 998		17 966

Analiza minimalizacji kosztów wykazała, że koszt stosowania produktu leczniczego Colobreathe jest wyższy od kosztu stosowania kolistyny w nebulizacji, zarówno z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), jak i perspektywy wspólnej.

Z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) koszty stosowania produktu leczniczego Colobreathe są wyższe

- o [redacted] PLN / [redacted] PLN (z/bez RSS) od kosztu stosowania kolistyny w nebulizacji.

Z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) koszty stosowania produktu leczniczego Colobreathe są wyższe

- o [redacted] PLN / [redacted] PLN (z/bez RSS) od kosztu stosowania kolistyny w nebulizacji.

## 5.4. Komentarz Agencji

W opinii analityków Agencji model wydaje się być poprawnie skonstruowany i dostosowany do wnioskowanego wskazania. Należy jednak podkreślić zastrzeżenia ograniczające wiarygodność uzyskanych wyników dotyczące przyjęcia niższego współczynnika dyscypliny terapeutycznej (compliance) dla preparatu Colobreathe w porównaniu do kolistyny w nebulizatorze oraz nieprzeanalizowania 1 lub 2- rocznej śmiertelności w trakcie leczenia – parametr modelu przyjęty w analizach ocenianych przez NICE.

Analizę ekonomiczną wykonano w 24 tygodniowym horyzoncie czasowym (na podstawie badania włączonego do analizy efektywności klinicznej) w celu oceny opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego Colobreathe (kolistymetazyna sodowa) w postaci proszku do inhalacji, stosowanego w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych na mukowiscydozę w wieku  $\geq 6$  lat, w porównaniu do kolistyny oraz tobramycyny podawanych w nebulizacji.

W analizie uwzględniono jedynie wyniki dla porównania Colobreathe vs kolistyna w nebulizacji. Nie przedstawiono wyników dla porównania Colobreathe vs tobramycyna w nebulizacji ze względu na fakt, iż analitycy Agencji odrzucili tobramycynę jako adekwatny komparator. Wyniki z porównania Colobreathe z tobramycyną w nebulizacji znajdują się w AE Wnioskodawcy str. 29.

Analiza minimalizacji kosztów wykazała, że koszt stosowania produktu leczniczego Colobreathe jest wyższy od kosztu stosowania kolistyny w nebulizacji, zarówno z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), jak i perspektywy wspólnej.

Z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) koszty stosowania produktu leczniczego Colobreathe są wyższe o [redacted] PLN / [redacted] PLN (z/bez RSS) od kosztu stosowania kolistyny w nebulizacji.

Z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) koszty stosowania produktu leczniczego Colobreathe są wyższe o [redacted] PLN / [redacted] PLN (z/bez RSS) od kosztu stosowania kolistyny w nebulizacji.

W ramach obliczeń własnych przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy oraz z compliance wynoszącym 70,70% (odsetek pacjentów, którzy przyjęli  $\geq 75\%$  przydzielonych ampułek leku) dla preparatu Colobreathe. Wyniki obliczeń własnych przedstawiano w rozdziale 5.3.4. „Obliczenia własne Agencji”.



## 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 według wnioskodawcy

„Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz świadczeniobiorcy (pacjenta) refundacji produktu leczniczego Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w postaci proszku do inhalacji stosowanego w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą w wieku  $\geq 6$  lat”.

##### Populacja

W analizie wpływu na budżet populację docelową stanowią pacjenci: „z mukowiscydozą (w wieku od 6. roku życia) z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez bakterię *Pseudomonas aeruginosa*”

##### Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Dodatkowo przedstawiono wpływ wprowadzenia programu na koszty ponoszone przez pacjenta.

##### Horyzont czasowy

Czteroletni horyzont czasowy (lata 2016-2019).

##### Scenariusze

W analizie wpływu na budżet porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym i nowym. W scenariuszu „istniejącym” założono brak finansowania kolistyny w postaci proszku do inhalacji (Colobreathe);

Scenariusz „nowy” odpowiada sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją preparatu Colobreathe w rozważanej populacji docelowej. Objęcie refundacją produktu Colobreathe spowoduje, że część pacjentów z populacji docelowej zamieni leczenie z udziałem preparatów kolistyny i tobramycyny (w nebulizacji) na terapię z udziałem preparatu Colobreathe.

##### Kluczowe założenia

Współczynnik compliance przyjęto na podstawie badań włączonych do raportu HTA Tappenden 2013:

- na poziomie 70,7% dla pacjentów stosujących tobramycynę i kolistynę w nebulizacji;
- na poziomie 66,7% dla pacjentów stosujących kolistynę w DPI (Colobreathe);

W celu oszacowania udziałów poszczególnych antybiotykoterapii przy założeniu scenariusza „nowego” wnioskodawca wykorzystał dane z dokumentu *NICE 2013* oraz opinią eksperta medycznego (dr n. med. Robert Piotrowski). Szczegółowe dane dotyczące udziałów zostały przedstawione w Tabeli 29.

**Tabela 29. Udziały w rynku w scenariuszu „aktualnym”, „istniejącym” i „nowym”.**

Parametr	2015 – scenariusz aktualny	2016	2017	2018	2019
<b>Scenariusz „istniejący”</b>					
Kolistyna w nebulizacji	83,64%	83,14%	82,72%	82,38%	82,11%
Tobramycyna w nebulizacji	16,36%	16,86%	17,28%	17,62%	17,89%



Kolistyna w DPI (Colobreathe)	0%	0%	0%	0%	0%
<b>Scenariusz „nowy”</b>					
Kolistyna w nebulizacji	-	74,83%	74,83%	74,83%	74,83%
Tobramycyna w nebulizacji	-	16,44%	16,41%	16,29%	16,10%
Kolistyna w DPI (Colobreathe)	-	8,74%	17,41%	26,04%	34,63%

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszt leczenia z udziałem produktu leczniczego Colobreathe;
- koszt terapii z udziałem kolistyny i tobramycyny stosowanych w postaci nebulizacji (produkty lecznicze Colistin TZF, Bramitob, Tobi)
- koszty związane z zakupem i dezynfekcją nebulizatora (koszty podania leku);
- koszty monitorowania pacjentów z populacji docelowej stosujących rozważane w analizie leki.

Szczegółowe dane kosztowe wykorzystane w analizie wpływu na budżet wraz z podaniem źródła danych przedstawiono w Tabeli 30 i 31.

**Tabela 30. Zestawienie rocznych/dziennych kosztów wykorzystanych w modelu wnioskodawcy.**

Kategoria kosztu	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta	
<b>Koszty leków [PLN]</b>			
Roczny koszt leczenia preparatem Colobreathe	( ) bez RSS z RSS	27,82	wnioskodawca
Koszt za DDD produktu leczniczego Colobreathe	( ) bez RSS z RSS	0,11	
Koszt za DDD kolistyny podawanej w nebulizacji (Colistin TZF)	43,24	0,48	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015r.
Roczny koszt leczenia preparatem Colistin TZF	11 158,04	123,87	
Koszt za DDD tobramycyny podawanej w nebulizacji*	151,59 (bez RSS) 84,12 (z RSS)	0,00	Koszt tobramycyny na podstawie średniego kosztu za DDD (na podstawie danych DGL NFZ/ z obwieszczenia MZ) ważonego udziałami opakowań produktów leczniczych Bramitob® i Tobi® w ich łącznej sprzedaży w okresie czerwiec 2014 r. – maj 2015 r.
Roczny koszt leczenia tobramycyną podawaną w nebulizacji*	21 707,57 z RSS 39 118,97 bez RSS	0,00	
<b>Koszty podania leków (dotyczy leków podawanych w postaci nebulizacji) [PLN]</b>			
Koszt nebulizatora	0,00	270,00	opinia eksperta medycznego (dr n. med. Robert Piotrowski) Instrukcja obsługi nebulizatora Pari LC Informacja na stronie Polskie Towarzystwo Walki z Mukowiscydozą
Koszt dezynfekcji sprzętu do nebulizacji	0,00	264,00	
<b>Koszty monitorowania leczenia [PLN]</b>			
Koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta stosującego kolistynę w nebulizatorze i w postaci DPI	400,68	0,00	opinia eksperta medycznego (dr n. med. Robert Piotrowski)
Koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta stosującego	683,80	0,00	Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych

tobramycynę			(załącznik nr 2 do Zarządzenia nr 48/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2015)
-------------	--	--	--

\*Cena tobramycyny bez RSS na podstawie z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015r. cena tobramycyny z RSS na podstawie danych DGL NFZ;

*Komentarz AOTMiT: czy rzeczywiście zużywane są dwa inhalatory dodatkowo nie uwzględniono kosztu kompresora.*

**Tabela 31. Koszt opakowania preparatu Colistin TZF, Bramitob, Tobi i Colobreathe.**

Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty pacjenta
Colistin TZF, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji lub inhalacji, 1000000 U 20 fiol.s.subs.	5909990366514	106.0, Antybiotyki peptydowe - kolistyna	259,20	272,16	291,46	291,46	3,2
Bramitob, roztwór do nebulizacji, 300 mg/4 ml, 56 poj.a 4 ml	5909990045976	1081.0, Tobramycynum	8 316,00	8 731,80	-	8 731,80	0
Tobi, płyn do inhalacji z nebulizatora, 300 mg/5 ml, 56 amp.a 5 ml	5909991056216		6 685,20	7 019,46	-	7 019,46	0
Colobreathe 1 662 500 j.m. proszek do inhalacji, kapsułki twarde 56 kapsulek twardech oraz 1 inhalator proszkowy (TurboSpin)	5909990366514	Nowa grupa limitowa					

## Populacja

W scenariuszu podstawowym prognozę pacjentów stosujących preparat Colistin TZF oraz tobramycynę w ramach programu lekowego w latach 2016 – 2019 ustalono odpowiednio na podstawie badania epidemiologicznego Stężowska-Kubiak 2011 i danych sprzedażowych publikowanych przez NFZ DGL oraz na podstawie liczby pacjentów przyjmujących tobramycynę w programie lekowym dla mukowiscydozy w latach 2011-2014.

Założono 5% wzrost liczebności populacji chorych stosujących kolistynę w nebulizacji na podstawie wzrostu sprzedaży opakowań preparatu Colistin TZF® w latach 2011-2014.

*Uwagi AOTMiT: Niewłaściwe podpis pod wykresami „Wykres 3. Dopasowanie dla lat 2012-2014 prostej prognozującej wzrost populacji pacjentów leczonych tobramycyną” i „Wykres 2. Dopasowanie dla lat 2011-2014 prostej prognozującej wzrost populacji pacjentów leczonych tobramycyną” dopasowanie dla lat 2012-2014 powinno być w tytule wykresu nr. 2 a dla lat 2011-2014 powinno być w tytule wykresu nr. 3.*

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy przedstawiono w Tabeli 33.

**Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji**

Populacja	2016	2017	2018	2019
<b>Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (scenariusz podstawowy – scenariusz maksymalny)</b>	631 - 759	666 - 807	702 - 857	740 - 909
<b>Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana</b>	0			
<b>Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (scenariusz podstawowy – scenariusz maksymalny)</b>	55 - 66	116 - 140	183 – 221	256 - 310

Przedstawiona w Tabeli 33 całkowita populacja docelowa oszacowana przez wnioskodawcę stanowi sumę pacjentów stosujących kolistynę w nebulizacji i tobramycynę w ramach programu lekowego, natomiast oszacowana przez wnioskodawcę w ramach scenariusza podstawowego sama liczba pacjentów stosujących kolistynę w nebulizacji wynosi 476 pacjentów w 2014 roku i jest znacznie niedoszacowana w porównaniu do danych przekazanych przez NFZ (według danych NFZ pacjentów stosujących kolistynę w nebulizacji było 729 w 2014 roku).

Liczba pacjentów stosująca produkt leczniczy zawierający colistimethatum natricum z rozpoznaniem wg ICD-10 E84 na podstawie danych NFZ została przedstawiona w Rozdziale „3.3. Liczebność populacji wnioskowanej”.

**Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – analiza podstawowa. W nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ - wariant podstawowy				
	2015	2016	2017	2018	2019
<b>Scenariusz istniejący</b>					
Colobreathe	0	0	0	0	0
Kolistyna w nebulizacji	5 574 284	5 852 998	6 145 648	6 452 931	6 775 577
Tobramycyna w nebulizacji	3 823 181 (2 121 528)	4 161 281 (2 309 143)	4 499 381 (2 496 759)	4 837 480 (2 684 374)	5 175 580 (2 871 989)
<b>Całkowite wydatki</b>	9 664 465	10 297 197	10 944 365	11 606 692	12 284 934
<b>Scenariusz nowy</b>					
Colobreathe	-				
Kolistyna w nebulizacji	-	5 267 699	4 916 519	4 517 051	4 065 346
Tobramycyna w nebulizacji	-	4 057 249 (2 251 414)	4 274 412 (2 371 921)	4 474 669 (2 483 046)	4 658 022 (2 584 790)
<b>Całkowite wydatki</b>	-				
<b>Koszty inkrementalne</b>					
Colobreathe	-				
Kolistyna w nebulizacji	-	-585 300	-1 229 130	-1 935 879	-2 710 231
Tobramycyna w nebulizacji	-	-104 032 (-57 729)	-224 969 (-124 838)	-362 811 (-201 328)	-517 558 (-287 199)
<b>Całkowite wydatki</b>	-				

Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że objęcie refundacją leku Colobreathe w populacji pacjentów z mukowiscydozą z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa* spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w wariantcie podstawowym) w wysokości: od [ ] mln PLN ( [ ] mln PLN z RSS) w pierwszym roku refundacji, do [ ] mln PLN ( [ ] mln PLN z RSS) w czwartym roku refundacji.

Wzrost kosztów w scenariuszu nowym wynika z zastąpienia tańszej terapii kolistyną i tobramycyną w nebulizacji przez droższą terapię Colobreathe.

W analizie Wnioskodawcy przedstawiono ponadto wyniki z perspektywy pacjenta, które wykazały, że objęcie refundacją leku Colobreathe wiązać się będzie z oszczędnościami po stronie świadczeniobiorcy w wysokości: od [ ] tys. PLN w pierwszym roku refundacji, do [ ] tys. PLN w czwartym roku refundacji. Oszczędności świadczeniobiorców są wynikiem wpływu preparatu Colobreathe na ograniczenie kosztów związanych z używaniem nebulizatora wśród pacjentów leczonych kolistyną i tobramycyną oraz niższym kosztem za DDD preparatu Colobreathe w porównaniu do kolistyny w nebulizacji z perspektywy pacjenta.

W przypadku wariantu przeprowadzonego z perspektywy pacjenta, RSS nie wpływa na ponoszone koszty.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Zastrzeżenia do wyboru tobramycyny jako komparatora przedstawiono w rozdziale „3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”
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?	NIE	Wnioskodawca przedstawił niewystarczające uzasadnienie dla oszacowania udziałów poszczególnej antybiotykoterapii w scenariuszu nowym. W celu ustalenia procentowego przejęcia przez Colobreathe udziałów tobramycyny i kolistyny w nebulizacji posłużono się odpowiednio opinią eksperta medycznego (dr n. med. Robert Piotrowski) i rekomendacją NICE 2013 (Technology appraisal guidance 276). Istnieją niespójności między stanowiskiem wyrażonym w dokumencie NICE 2013, a założeniem dotyczącym przejęcia przez preparat Colobreathe udziałów tobramycyny. Stanowisko przedstawione w dokumencie NICE jednoznacznie podkreśla, że komparatorem dla preparatu Colobreathe jest jedynie kolistyna podawana w nebulizacji, natomiast dopiero w przypadku nieskuteczności leczenia pacjent przechodzi na tobramycynę w nebulizacji.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Zastrzeżenia do wyboru tobramycyny jako komparatora przedstawiono w rozdziale „3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	<u>Populacja docelowa</u> Oszacowana przez wnioskodawcę w ramach scenariusza maksymalnego liczba pacjentów stosujących kolistynę w nebulizacji <u>jest niedoszacowana</u> i wynosi 600 pacjentów w 2015 roku, natomiast według danych NFZ pacjentów stosujących kolistynę w nebulizacji było 729 w 2014 roku. Należy podkreślić że w związku z możliwością trwania terapii powyżej 24 tygodni podana przez NFZ wartość pacjentów stosujących kolistynę w nebulizacji może uwzględniać pacjentów kontynuujących leczenie w roku poprzednim oraz rozpoczynających leczenie w bieżącym roku a kończących w następnym. <u>Koszty w scenariuszu istniejący</u> Scenariusz istniejący oszacowany przez wnioskodawcę (koszt kolistyny w nebulizacji) <u>został przeszacowany</u> w porównaniu do danych przekazanych przez NFZ. W scenariuszu istniejącym (analiza podstawowa wnioskodawcy) koszt stosowania kolistyny w nebulizacji oszacowano na 5 574 284 PLN w 2014 r., natomiast według danych NFZ koszt kolistyny w nebulizacji wyniósł 1 534 869 PLN w 2014 r. Szczegółowe dane pozyskane od NFZ zostały przedstawione w Rozdziale „3.3. Liczebność populacji wnioskowanej”
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek wydawany z odpłatność ryczałtową zgodnie z zapisami art. 14 ust 1 pkt 2 ustawy refundacyjnej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	NIE	<p>Podmiot odpowiedzialny wnioskuję o wpisanie leku Colobreathe do nowej odrębnej grupy limitowej w oparciu o art. 15 ust. 3 pkt 1 Ustawy o refundacji</p> <p>Jednak nie przedstawiono w analizie klinicznej danych potwierdzających efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny w porównaniu do kolistyny we wnioskowanej populacji.</p> <p>Dodatkowo nie analizowano możliwości włączenia preparatu Colobreathe do wspólnej grupy limitowej (106.0, Antybiotyki peptydowe - kolistyna) z preparatem Colistin TZF zawierającym tą samą substancję czynną: Colistinum. Postępowanie takie było by zgodne z art. 15 ust. 2 Ustawy o refundacji czyli kwalifikacji do wspólnej grupy limitowej leku posiadającego <u>tu samą nazwę międzynarodową</u> albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania <u>przy tych samych wskazaniach refundacyjnych oraz podobnej skuteczności</u>. Obliczenia zakładające włączenia preparatu Colobreathe do grupy limitowej (106.0, Antybiotyki peptydowe - kolistyna) zostały przedstawione w Rozdziale „6.3.3. Obliczenia własne Agencji”.</p>
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	?	<p>Przedstawiono wyniki dla scenariuszy skrajnych (wariant minimalny i maksymalny).</p> <p>Nie testowano jednak parametrów/założeń które wydają się najbardziej wpływać na niepewność uzyskanych wyników (wspólna grupa limitowa, przejęcie tylko udziałów preparatu Colistin TZF).</p> <p>Obliczenia zakładające brak przejęcia przez Colobreathe udziałów tobramycyny zostały przedstawione w Rozdziale „6.3.3. Obliczenia własne Agencji”.</p>

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Patrz „Tabela 35. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet” oraz w Rozdziale „3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”.

Dodatkowo zastrzeżenia do wartości parametru compliance, przyjętego w modelu zostały przedstawione w Rozdziale „5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy”.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analizę wrażliwości w materiałach wnioskodawcy zaprezentowano jako skrajne scenariusze (scenariusz minimalny i maksymalny) wyników wpływu na budżet. W ramach analizy scenariuszy skrajnych badano wpływ wyboru różnych źródeł przy ustalaniu populacji docelowej na uzyskane wyniki.

#### Wariant minimalny

Prognozę pacjentów stosujących preparat Colistin TZF oraz tobramycynę w ramach programu lekowego w latach 2016 – 2019 ustalono odpowiednio na podstawie liczby sprzedanych opakowań preparatu Colistin TZF (w okresie od lipca 2011 roku do kwietnia 2015 roku) i przy założeniu wartości compliance na poziomie 70,7% oraz zakładając stałą liczbę pacjentów stosujących tobramycynę w oparciu o liczbę pacjentów w programie lekowym dla mukowiscydozy za 2014.

#### Wariant maksymalny

Prognozę pacjentów stosujących preparat Colistin TZF oraz tobramycynę w ramach programu lekowego w latach 2016 – 2019 ustalono odpowiednio na podstawie opinii eksperta medycznego (dr n. med. Robert Piotrowski) oraz na podstawie liczby pacjentów przyjmujących tobramycynę w programie lekowym dla mukowiscydozy w latach 2012-2014.

W Tabeli 36. Zaprezentowano wyniki dla scenariusza maksymalnego, wyniki dla scenariusza minimalnego zostały przedstawione w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy.

**Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – scenariusz maksymalny. W nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ - wariant maksymalny				
	2015	2016	2017	2018	2019
<b>Scenariusz istniejący</b>					
Colobreathe	-	0	0	0	0
Kolistyna w nebulizacji	-	7 029 565	7 381 044	7 750 096	8 137 601
Tobramycyna w nebulizacji	-	5 036 661 (2 794 902)	5 702 801 (3 164 551)	6 368 942 (3 534 200)	7 035 082 (3 903 949)
<b>Całkowite wydatki</b>	-	12 406 696 10 164 936	13 448 580 10 910 329	14 508 669 11 673 927	15 587 873 12 456 640
<b>Scenariusz nowy</b>					
Colobreathe	-				
Kolistyna w nebulizacji	-	6 326 609	5 904 835	5 425 067	4 882 560
Tobramycyna w nebulizacji	-	4 910 745 (2 725 029)	5 417 661 (3 006 323)	5 891 271 (3 269 135)	6 331 574 (3 513 464)
<b>Całkowite wydatki</b>	-				
<b>Koszty inkrementalne</b>					
Colobreathe	-				
Kolistyna w nebulizacji	-	-702 957	-1 476 209	-2 325 029	-3 255 040
Tobramycyna w nebulizacji	-	-125 917 (-69 873)	-285 140 (-158 228)	-477 671 (-265 065)	-703 508 (-390 385)
<b>Całkowite wydatki</b>	-				

Wyniki analizy inkrementalnej (scenariusz maksymalny) wskazują, że objęcie refundacją leku Colobreathe w populacji pacjentów z mukowiscydozą z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa* spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze



środków publicznych (w wariantach podstawowych) w wysokości: od [ ] mln PLN ([ ] mln PLN z RSS) w pierwszym roku refundacji, do [ ] mln PLN ([ ] mln PLN z RSS) w czwartym roku refundacji.

W analizie Wnioskodawcy przedstawiono ponadto wyniki z perspektywy pacjenta, które wykazały, że objęcie refundacją leku Colobreathe wiązać się będzie z oszczędnościami po stronie świadczeniobiorcy w wysokości: od [ ] tys. PLN w pierwszym roku refundacji, do [ ] tys. PLN w czwartym roku refundacji.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych AOTMiT testowano zmianę niepewnych parametrów na wyniki analizy podstawowej.

W związku z ograniczeniami opisanymi w Rozdziale „6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy” oraz w Rozdziale „5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy” przyjęto następujące założenia:

- taka sama wartość compliance dla preparatu Colobreathe i kolistyny w nebulizacji (70,7%);
- włączenie preparatu Colobreathe do nowej odrębnej grupy limitowej (wariant 1) i do istniejącej grupy limitowej 106.0, Antybiotyki peptydowe – kolistyna (wariant 2), odpłatność pacjenta i NFZ za preparat Colobreathe w wariantach 1 i 2 została przedstawiona w Tabeli 37;
- brak wpływu decyzji o refundacji preparatu Colobreathe na rynek tobramycyny;
- populacja pacjentów stosujących kolistynę w nebulizacji na podstawie danych NFZ (729 pacjentów w 2014 r. + 5% wzrost populacji co roku);

**Tabela 36. Odpłatność za preparat Colobreathe w przypadku włączenia do istniejącej grupy limitowej 106.0, Antybiotyki peptydowe – kolistyna (wariant 2) oraz do nowej grupy limitowej (wariant 1).**

Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty pacjenta
Colobreathe 1 662 500 j.m. proszek do inhalacji, kapsułki twarde 56 kapsułek twardych (7 listków po 8 kapsułek) oraz 1 inhalator proszkowy (TurboSpin®)	5909990366514	Istniejąca grupa limitowa (106.0, Antybiotyki peptydowe - Kolistyna)	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
		Nowa grupa limitowa	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]

Wyniki analizy wpływu na budżet dla obliczeń własnych przedstawiono w Tabeli 38 i 39.

**Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: obliczenia własne (wariant 1). Wyniki przedstawiono bez RSS.**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ - wariant podstawowy				
	2015	2016	2017	2018	2019
<b>Koszty inkrementalne – perspektywa NFZ</b>					
Colobreathe	-	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Kolistyna w nebulizacji	-	-893 106	-1 875 523	-2 953 949	-4 135 529
<b>Całkowite wydatki</b>	-	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
<b>Koszty inkrementalne – perspektywa pacjenta</b>					
Colobreathe	-	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Kolistyna w nebulizacji	-	-9 914	-20 820	-32 792	-45 909
<b>Całkowite wydatki</b>	-	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]

Wyniki analizy inkrementalnej (obliczenia własne – wariant1) wskazują, że objęcie refundacją leku Colobreathe w populacji pacjentów z mukowiscydozą z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa* spowoduje wzrost kosztów całkowitych NFZ w wysokości: od [ ] mln PLN w pierwszym roku refundacji, do [ ] mln PLN w czwartym roku refundacji.

Wzrost wydatków inkrementalnych z perspektywy NFZ w porównaniu do oszacowań wnioskodawcy (analiza podstawowa) wynika między innymi z wzrostu wartości compliance dla Colobreathe i wzrostu liczby populacji docelowej.

Wyniki z perspektywy pacjenta wykazały, że objęcie refundacją leku Colobreathe wiązać się będzie z oszczędnościami po stronie pacjenta w wysokości: od [ ] tys. PLN w pierwszym roku refundacji, do [ ] tys. PLN w czwartym roku refundacji.

**Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: obliczenia własne (wariant 2).** Wyniki przedstawiono bez RSS.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ - wariant podstawowy				
	2015	2016	2017	2018	2019
<b>Koszty inkrementalne – perspektywa NFZ</b>					
Colobreathe	-	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Kolistyna w nebulizacji	-	-893 106	-1 875 523	-2 953 949	-4 135 529
<b>Całkowite wydatki</b>	-	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
<b>Koszty inkrementalne– perspektywa pacjenta</b>					
Colobreathe	-	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Kolistyna w nebulizacji	-	-9 914	-20 820	-32 792	-45 909
<b>Całkowite wydatki</b>	-	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]

Wyniki analizy inkrementalnej (obliczenia własne – wariant 2) wskazują, że objęcie refundacją leku Colobreathe w populacji pacjentów z mukowiscydozą z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa* spowoduje wzrost kosztów całkowitych NFZ w wysokości: od [ ] tys. PLN w pierwszym roku refundacji, do [ ] tys. PLN w czwartym roku refundacji.

Wyniki z perspektywy pacjenta wykazały, że objęcie refundacją leku Colobreathe wiązać się będzie z wzrostem kosztów po stronie pacjenta w wysokości: od [ ] mln PLN w pierwszym roku refundacji, do [ ] mln PLN w czwartym roku refundacji.

Wzrost wydatków inkrementalnych z perspektywy pacjenta w porównaniu do oszacowań wnioskodawcy (analiza podstawowa) wynika przede wszystkim z włączenia preparatu Colobreathe do wspólnej grupy limitowej z kolistyną podawaną w nebulizacji.

## 6.4. Komentarz Agencji

Analizę wpływu na budżet wykonano w celu oszacowania skutków finansowych, dla Narodowego Funduszu Zdrowia oraz pacjenta, rozpoczęcia refundacji produktu leczniczego Colobreathe (kolistymetat sodowy) w postaci proszku do inhalacji stosowanego w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą w wieku  $\geq 6$  lat.

Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że objęcie refundacją leku Colobreathe we wnioskowanej populacji spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w wariantcie podstawowym) w wysokości: od [ ] mln PLN ([ ] mln PLN z RSS) w pierwszym roku refundacji, do [ ] mln PLN ([ ] mln PLN z RSS) w czwartym roku refundacji.

Wzrost kosztów w scenariuszu nowym wynika z zastąpienia tańszej terapii kolistyną i tobramycyną w nebulizacji przez droższą terapię Colobreathe.

W analizie Wnioskodawcy przedstawiono ponadto wyniki z perspektywy pacjenta, które wykazały, że objęcie refundacją leku Colobreathe wiązać się będzie z oszczędnościami po stronie świadczeniobiorcy w wysokości:

od [ ] tys. PLN w pierwszym roku refundacji, do [ ] tys. PLN w czwartym roku refundacji. Oszczędności świadczeniobiorców są wynikiem wpływu preparatu Colobreathe na ograniczenie kosztów związanych z używaniem nebulizatora wśród pacjentów leczonych kolistyną i tobramycyną oraz niższym kosztem za DDD preparatu Colobreathe w porównaniu do kolistyny w nebulizacji z perspektywy pacjenta.

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest założenie przejęcia rynku tobramycyny przez Colobreathe, różnicowanie compliance między ocenianymi terapiami oraz nieuwzględnienie możliwości włączenia do wspólnej grupy limitowej.

W obliczeniach własnych wykazano, że nieuwzględnienie przejęcia rynku tobramycyny przez Colobreathe oraz przyjęcie dla wszystkich terapii takiego samego współczynnika compliance wpłynie na wzrost kosztów inkrementalnych, natomiast wariant zakładający włączenia preparatu Colobreathe do istniejącej grupy limitowej spowoduje spadek kosztów inkrementalnych z perspektywy NFZ i wzrost kosztów z perspektywy pacjenta.

Wzrost odpłatności za opakowanie z perspektywy pacjenta w sytuacji włączenia preparatu Colobreathe do wspólnej grupy limitowej jest na tyle istotny, że wyklucza całkowicie założenia co do przejęcia udziałów kolistyny w nebulizacji przyjętego w wariantcie podstawowym przedstawionym przez wnioskodawcę.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie racjonalizacyjnej Wnioskodawca przedstawił rozwiązanie oszczędnościowe, którego wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości co najmniej odpowiadającej wykazanemu wzrostowi kosztów płatnika związanych z refundacją przedmiotowego produktu leczniczego.

Rozwiązanie zaproponowane w analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy polega na wygenerowaniu oszczędności poprzez częstsze korzystanie pacjentów z leków o cenie detalicznej niższej od limitu. W celu uwolnienia środków finansowych w budżecie płatnika w wielkości odpowiadającej najwyższemu wydatkowi inkrementalnym płatnika publicznego związanym z refundacją przedmiotowego produktu leczniczego na wnioskowanych warunkach, zaprezentowano skutki przeprowadzenia proponowanego rozwiązania oszczędnościowego w grupie limitowej nr 83.0, Hormony tarczycy - lewotyroksyna do stosowania doustnego.

W wyniku przeprowadzonej interwencji dochodzi do przesunięcia podstawy limitu na produkt o najniższej cenie detalicznej za DDD, który jest najtańszy zarówno dla płatnika jak i dla pacjenta. Efektem wdrożenia proponowanego rozwiązania oszczędnościowego w grupie limitowej nr 83.0 jest przesunięcie podstawy limitu na produkt o nazwie Euthyrox N 150, tabl., 150 µg (EAN: 5909991051624), który posiada najniższą cenę detaliczną w przeliczeniu na DDD. Zmiana ta możliwa będzie dzięki zakładanemu wzrostowi sprzedaży wspomnianego produktu do poziomu 15,1% ilościowego obrotu, wyrażonego w ilości DDD, zrealizowanego w tej grupie limitowej.

Przedstawione w niniejszej analizie racjonalizacyjnej rozwiązanie oszczędnościowe zastosowane wyłącznie w jednej grupie limitowej prowadzi do wygenerowania oszczędności w wysokości ok. 6,8 mln PLN rocznie. Uzyskana kwota oszczędności przewyższa wykazany w analizie BIA najwyższy szacowany wzrost kosztów NFZ związany z finansowaniem ze środków publicznych produktu Colobreathe, wynoszący [ ] mln PLN (z uwzględnieniem RSS), generowany w IV roku refundacji. Odsetek oszacowanych oszczędności w stosunku do całkowitych kosztów refundacji bez wdrożenia proponowanego rozwiązania oszczędnościowego wynosi 26,3%. Zgodnie z przyjętymi założeniami taka sama roczna kwota oszczędności będzie generowana w każdym roku analizowanego horyzontu czasowego.

**Tabela 39. Prognoza rocznych oszczędności płatnika po wdrożeniu interwencji oszczędnościowej**

Grupa limitowa	Roczna kwota refundacji		Koszt inkrementalny	
	Brak rozwiązania oszczędnościowego [PLN]	Rozwiązanie oszczędnościowe [PLN]	Zmiana kwotowa [PLN]	Zmiana procentowa [%]
<b>83.0</b>	25 906 121	19 093 204	-6 812 917	-26,3%

Ponadto wnioskodawca przedstawił także scenariusz bazowy, w którym przyjęto, że przeprowadzona interwencja generuje w budżecie NFZ przeznaczonym na refundację apteczną odsetek oszczędności w wysokości 5,3% tj. 5-krotnie niższy niż odsetek oszczędności wykazany w analizowanej grupie limitowej. Po uwzględnieniu powyższego założenia oraz w oparciu o planowany na 2015 r. budżet NFZ na refundację produktów dostępnych w aptece na receptę, obliczono że proponowana interwencja w obrębie wszystkich grup limitowych wygeneruje oszczędności w wysokości ok. 406,8 mln PLN rocznie. W scenariuszu optymistycznym przyjęto, że przeprowadzona interwencja racjonalizacyjna generuje w budżecie NFZ przeznaczonym na refundację apteczną leków oszczędności w wysokości 13,1% tj. 2-krotnie niższe niż odsetek oszczędności wykazany w analizowanej grupie limitowej. Po uwzględnieniu powyższego założenia oraz w oparciu o planowany na 2015 r. budżet NFZ na refundację produktów leczniczych dostępnych w aptece na receptę, obliczono że proponowana interwencja w obrębie wszystkich grup limitowych wygeneruje w budżecie NFZ przeznaczonym na refundację apteczną, oszczędności w wysokości ok. 1,02 mld PLN rocznie.

## 8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych przeprowadzonego na stronach poniższych agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia odnaleziono następujące rekomendacje dla preparatu Colobreathe we wnioskowanym wskazaniu.

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Kanada – <http://www.cadth.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 30.10.2015. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje, obie pozytywne z ograniczeniami.

Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne dla Colobreathe.

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	Uwagi
Rekomendacje refundacyjne	Francja	Haute Autorité de Santé (HAS) 2013		+/-		Rekomenduje refundację Colobreathe. Jednakże lek ten powinien być stosowany tylko jako preparat drugiej linii leczenia w stosunku do kolistyny w nebulizacji ze względu na fakt, że obecnie brak jest porównania skuteczności terapii z kolistyną w nebulizacji. Ponadto profil bezpieczeństwa Colobreathe jest gorszy w porównaniu do tobramycyny i kolistyny w nebulizacji.
	Anglia	NICE2013		+/-		Rekomenduje refundację jednocześnie nadmienając, że decyzja została podjęta na podstawie ograniczonych dowodów o efektywności klinicznej i kosztowej preparatu Colobreathe. Dlatego też Colobreathe jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna tylko w przypadku, gdy kolistymetazyna sodowa w postaci nebulizacji nie jest tolerowana.

## 9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Colobreathe jest finansowany w 11 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

**Tabela 41. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA**

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	nie dotyczy	nie
Belgia	100% (kategoria A, bez dodatkowych opłat)	nie dotyczy	nie
Bułgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Czechy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Dania	brak informacji	nie dotyczy	nie
<b>Estonia</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie</b>
Finlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Francja	100% (u pacjentów z CF)	nie dotyczy	nie
Grecja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Hiszpania	brak informacji	nie dotyczy	nie
Holandia	100%	nie dotyczy	nie
Irlandia	100%	nie dotyczy	nie
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
<b>Litwa</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie</b>
Luksemburg	80%	nie dotyczy	nie
<b>Łotwa</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie</b>
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Niemcy	100%	nie dotyczy	nie
Norwegia	62% (100% w przypadku osiągnięcia limitu kosztów)	nie dotyczy	nie
<b>Portugalia</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie</b>
Rumunia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
<b>Słowacja</b>	<b>brak informacji</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie</b>
Słowenia	trwa rozpatrywanie decyzji refundacyjnej	nie dotyczy	nie
Szwajcaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Szwecja	50%, 75%, 90%, 100%	nie dotyczy	nie
<b>Węgry</b>	<b>100%</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie</b>
Wielka Brytania	100%	nie dotyczy	nie
Włochy	pełna refundacja prawna dla pacjentów z CF	nie dotyczy	nie



Rozpatrywany lek jest finansowany w 1 kraju (Węgry) o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*<sup>1</sup> (w tabeli oznaczone czcionką **bold**). Preparat jest refundowany w 100%.

---

<sup>1</sup> Za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB *per capita*) w granicach +/-15% PKB *per capita* Polski


## 10. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

### 10.1. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Do dnia opublikowania analizy weryfikacyjnej nie otrzymano odpowiedzi.

### 10.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Do AOTMiT wpłynęła 1 opinia z organizacji reprezentujących pacjentów.

Organizacja reprezentująca pacjentów	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	<p>Antybiotykoterapia wziewna z użyciem kolistymetatu sodowego stosowana jest jako leczenie z wyboru w przebiegu zakażenia dróg oddechowych pałeczką <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u chorych na mukowiscydozę(...) Stosowanie kolistyny wziewnej jest postępowaniem o udowodnionej klinicznie skuteczności w leczeniu zakażeń płuc u chorych na mukowiscydozę, wiąże się z zahamowaniem postępu spadku parametrów czynnościowych płuc, ze znaczną redukcją częstości zaostrzeń choroby oskrzelowo-płucnej, wydłużonym czasem przeżycia oraz poprawą jakości życia chorych na mukowiscydozę, dlatego technologia ta powinna być finansowana ze środków publicznych.</p>	<p>Brak argumentów</p>	<p>Stosowanie kolistyny wziewnej jest postępowaniem powszechnie stosowanym w warunkach polskich w leczeniu zakażeń płuc u chorych na mukowiscydozę. Jej stosowanie prowadzi do zahamowania progresji choroby. Której wykładnikami są: poprawa wskaźników czynnościowych, zwolnienie tempa rocznego spadku FEV1 (...). Z tego względu technologia ta powinna być finansowana ze środków publicznych.</p>

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 21.09.2015 znak PLR.4600.2473(1).2015.MR (data wpływu do AOTMiT 23.09.2015) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345) analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego:

- **Colobreathe (kolistymetat sodowy)**, proszek do inhalacji, 56 kapsułek twardych oraz 1 inhalator proszkowy, kod EAN 5909991210380.

Deklarowany poziom odpłatności – ryczałt. Wnioskodawca zaproponował także instrument podziału ryzyka. Lek Colobreathe we wnioskowanym wskazaniu jest po raz pierwszy przedmiotem oceny Agencji.

### Problem zdrowotny

ICD10: E84 – Zwłóknienie wielotorbielowate [cystic fibrosis]

Mukowiscydoza (zwłóknienie torbielowate, ang. Cystic Fibrosis, CF) Mukowiscydoza jest najczęstszą uwarunkowaną genetycznie chorobą rasy białej o autosomalnym recesywnym sposobie dziedziczenia. W patogenezie choroby podstawową rolę odgrywają mutacje genu CFTR (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) zlokalizowanego na długim ramieniu chromosomu siódmego. Produktem genu jest białko CFTR odpowiedzialne za prawidłowy przezłonowy transport jonów. Mutacje i wynikające z nich zaburzenia transportu jonów są przyczyną zaburzeń zewnątrzwydzielniczej funkcji gruczołów, głównie w układzie pokarmowym i oddechowym.

Populację docelową analizy wnioskodawcy stanowili pacjenci z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* z mukowiscydozą w wieku 6 lat i powyżej.

Częstość występowania choroby szacowana jest na 1/ 2500 – 5000 urodzeń, co oznacza, że rocznie rodzi się 60-120 dzieci z mukowiscydozą. Średni czas życia chorego na mukowiscydozę wynosi w USA 25 lat, zaś w Polsce – ok. 18 lat (choć także są chorzy w Polsce w wieku powyżej 40 lat). W Europie częstość występowania wynosi od 1/1 800 urodzeń (Słowenia) do 1/25 000 urodzeń (Finlandia); w Polsce 1/5 000. Bezobjawowi nosiciele 1 allele zmutowanego genu stanowią 2-5% białej populacji. Mutacje genu CF najczęściej występują w populacjach Europy Północno-Zachodniej i Środkowej. W Polsce żyje około 1500 osób chorych na CF, w tym około 500 w wieku >18 lat (Gajewski 2013, Farrell 2008).

### Alternatywne technologie medyczne

W kompleksowe i wielospecjalistyczne leczenie mukowiscydozy zaangażowany jest m.in. pulmonolog, fizjoterapeuta, psycholog i dietetyk. Celem leczenia jest oczyszczanie drzewa oskrzelowego z wydzieliny, poprawa odżywienia, prewencja i leczenie zakażeń, zapobieganie powikłaniom i ich terapia.

Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy z 2009 roku leczenie obejmuje więc:

- profilaktykę i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej;
- leczenie żywieniowe i terapię niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki;
- leczenie chorób towarzyszących i powikłań mukowiscydozy

Leczenie zmian oskrzelowo-płucnych wymaga skojarzonego stosowania fizjoterapii, antybiotykoterapii, leczenia przeciwzapalnego, mukolityków, leków rozszerzających oskrzela. Celem fizjoterapii jest systematyczne usuwanie wydzieliny zalegającej w drogach oddechowych. Cel ten jest realizowany za pomocą różnych technik drenażowych, dobieranych indywidualnie dla każdego chorego. Antybiotyki stosuje się w przypadku nowych zakażeń oskrzelowo-płucnych, oraz w zaostrzeniu przewlekłych zmian zapalnych. W przypadku stwierdzenia przewlekłego zakażenia dróg oddechowych przez *Pseudomonas aeruginosa* wskazane jest przewlekłe leczenie wziewne antybiotykiem, zgodnie z aktualną lekowrażliwością. Najczęściej stosowane są: kolistyna, i tobramycyna.

Jako potencjalne komparatory dla ocenianej interwencji Wnioskodawca rozważał kolistynę w nebulizacji oraz tobramycynę w nebulizacji. Wnioskodawca odrzucił natomiast jako komparatory tobramycyna DPI (taka sama droga podania co analizowana interwencja), a także aztreonam stwierdzając brak stosowania obu leków w polskiej praktyce klinicznej, brak rekomendacji PTM oraz brak refundacji w Polsce. Według opinii Analityków Agencji wybór jest zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych (...). Według

najnowszych polskich wytycznych kolistymetat sodowy w nebulizacji (kolistyna) jest stosowany jako leczenie pierwszego rzutu przewlekłych zakażeń płuc *P. aeruginosa*. Tobramycyna jest stosowana jedynie w ramach programu lekowego w przypadku gdy są przeciwwskazania do stosowania kolistymetatu sodowego bądź jest on nietolerowany. Jednakże ze względu na sposób finansowania obu antybiotyków w Polsce i zastosowanie ich w praktyce klinicznej według Analityków Agencji najbardziej adekwatnym komparatorem wydaje się jedynie kolistyna w postaci nebulizacji, która może być częściowo wyparta przez preparat Colobreathe. Także rekomendacje NICE 2013 i HAS 2013 wskazują na kolistynę w postaci nebulizacji jako odpowiedni komparator. Wnioskodawca nie uwzględnił w analizie preparatu aztreonam jako komparatora, który jest rekomendowany przez European Cystic Fibrosis Society 2014, Cystic Fibrosis Foundation 2013, European Respiratory Society i International Society for Aerosols in Medicine (ERS/ISAM) 2011. Ponadto aztreonam jest finansowany ze środków publicznych w ramach importu docelowego we wskazaniu mukowiscydoza, ale u znikomej liczby pacjentów (2 pacjentów w 2015 roku).

### **Skuteczność kliniczna i praktyczna**

Brak jest badań analizujących wpływ ocenianej interwencji na przeżycie pacjentów z mukowiscydozą z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa*. Analizowano jedynie drugorzędowe punkty końcowe takie jak ocena funkcji płuc m.in. parametr FEV1% i jakość życia.

Wnioskodawca w ramach przeszukania baz danych odnalazł 1 randomizowane badania pierwotne porównujące ocenianą interwencję z kolistyną w nebulizacji (CNEB)(COLO/DPI/02/05) w populacji pacjentów z mukowiscydozą i przewlekłym zakażeniem płuc o etiologii *Pseudomonas aeruginosa*. Jednakże wyniki badania zostały opublikowane w postaci posteru zawierającego jedynie część danych, wobec czego w analizie wykorzystano dodatkowo informacje zamieszczone w dokumentach EMA i HAS oraz przeglądzie systematycznym NHS (Tappenden 2013). Wnioskodawca przedstawił także wyniki z wielośrodkowego, pierwotnego badania klinicznego z randomizacją (podtyp II A w klasyfikacji wytycznych AOTMiT) typu *open-label*: FREEDOM (COLO/DPI/02/06) - porównujące kolistymetat sodowy w postaci suchego proszku do inhalacji (Colobreathe, CDPI) z tobramycyną w nebulizacji (TIS) w populacji pacjentów z mukowiscydozą (CF) w wieku  $\geq 6$  lat, z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa*. Ponieważ Analitycy Agencji odrzucili tobramycynę jako adekwatny komparator wyniki z badania porównującego Colobreathe z tobramycyną w nebulizacji nie zostały przedstawione w niniejszym raporcie.

Ze względu na fakt, iż w porównaniu bezpośrednim Colobreathe vs kolistyna w nebulizacji uwzględniono badanie, którego wyniki upubliczniono jedynie w postaci doniesień konferencyjnych i opracowań wtórnych, a samo badanie zostało zaprojektowane w metodyce cross-over, na małą populację i z krótkim czasem obserwacji Wnioskodawca przedstawił także wyniki dla porównania pośredniego colobreathe vs kolistyna w nebulizacji w leczeniu zakażeń płucnych wywołanych przez *P.aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku  $\geq 6$  lat. Porównanie pośrednie z kolistyną w nebulizacji zostało przedstawione poprzez wspólną grupę referencyjną – tobramycynę w nebulizacji, celem potwierdzenia wyników otrzymanych w porównaniu bezpośrednim.

W porównaniu pośrednim uwzględniono wyniki dwóch porównań bezpośrednich:

- Colobreathe vs tobramycyna w nebulizacji;
- Tobramycyna w nebulizacji vs kolistyna w nebulizacji.

Dane uwzględnione w porównaniu Colobreathe z kolistyną w nebulizacji wskazują na porównywalną skuteczność (brak różnic istotnych statystycznie) obu opcji terapeutycznych (porównanie bezpośrednie) w zakresie jakości życia i oceny funkcji płuc (zmiana FEV<sub>1</sub>% oraz FVC). W badaniu nie analizowano compliance. Analiza przeprowadzona w ramach porównania pośredniego potwierdziła uzyskany wynik odnośnie braku różnic we wpływie zastosowanej terapii na zmianę odsetka FEV<sub>1</sub> po 4 tygodniach i 5 miesiącach terapii. Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania compliance pomiędzy grupą poddawaną leczeniu kolistyną w postaci suchego proszku do inhalacji (CDPI) a grupą stosującą kolistynę w nebulizacji.

### **Analiza bezpieczeństwa**

W ramach oceny bezpieczeństwa leczenie kolistymetatem sodowym w postaci suchego proszku do inhalacji (Colobreathe) (porównanie bezpośrednie) wykazano, że statystycznie częściej po stronie analizowanej interwencji występowały: zdarzenia niepożądane ogółem, poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, kaszel, podrażnienie gardła, zaburzenia smaku i zaburzenia związane z

układem oddechowym. W zakresie bezpieczeństwa przeprowadzenie porównania pośredniego nie było możliwe (ze względu na brak danych).

Na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych oraz *European Medicines Agency* nie odnaleziono alertów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Colobreathe. Na stronach FDA odnaleziono jedynie informacje odnośnie bezpieczeństwa stosowania kolistymetatu sodowego w postaci iniekcji dożylniej. Ze względu na fakt, iż przedmiot analizy stanowi postać DPI nie przedstawiono odnalezionych danych. W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa uwzględniono również dane pochodzące z okresowego raportu o bezpieczeństwie PSUR. Do zidentyfikowanych czynników ryzyka związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Colobreathe autorzy dokumentu zaliczyli: kaszel/mokry kaszel, podrażnienie gardła, dyskomfort/ból w klatce piersiowej, świszczący oddech/skurcz oskrzeli, duszności, infekcje dolnych dróg oddechowych i zaburzenia smaku.

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono 1 badanie (Goldman 2013), którego wyniki zaprezentowano jedynie w postaci doniesień konferencyjnych. W analizowanym badaniu upubliczniono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji, również pośrednio poprzez parametry farmakokinetyczne. Autorzy badania podali informację, iż nie zarejestrowano zgonów ani klinicznie istotnych zmian w zakresie parametrów laboratoryjnych. Nie wystąpiła również istotna zmiana wartości należnej FEV1%. Wśród zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wymieniono: ból w klatce piersiowej, kaszel oraz obstrukcję oskrzeli (17.6% pts). W badaniu ponadto przedstawiono szczegółowe wyniki dotyczące oceny parametrów farmakokinetycznych. Na podstawie wyników z profilu farmakokinetycznego wysunięto następujące wnioski:

- wysoka wartość stosunku stężenia kolistymetatu sodowego w płwocinie do stężenia w osoczu wskazuje na niski stopień absorpcji w płucach;
- inhalacja kolistymetatem sodowym w postaci suchego proszku wiąże się z niską ekspozycją systemową, ograniczając ryzyko toksyczności oraz interakcji z innymi lekami;
- niski procent dawki (<3%) wydalany przez nerki sugeruje, że lek może być stosowany u pacjentów z niewydolnością nerek bez konieczności dostosowywania dawkowania.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem analizy była ocena opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego Colobreathe (kolistymetat sodowy) w postaci proszku do inhalacji, stosowanego w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych na mukowiscydozę w wieku  $\geq 6$  lat, w porównaniu do kolistyny oraz tobramycyny podawanych w nebulizacji. W opinii analityków Agencji model wydaje się być poprawnie skonstruowany i dostosowany do wnioskowanego wskazania. Należy jednak podkreślić zastrzeżenia ograniczające wiarygodność uzyskanych wyników dotyczące przyjęcia niższego współczynnika dyscypliny terapeutycznej (compliance) dla preparatu Colobreathe w porównaniu do tobramycyny i kolistyny (w nebulizatorze) oraz nieprzeanalizowania 1 lub 2- rocznej śmiertelności w trakcie leczenia – parametr modelu przyjęty w analizach ocenianych przez NICE.

Analizę ekonomiczną wykonano w 24 tygodniowym horyzoncie czasowym (na podstawie badania włączonego do analizy efektywności klinicznej) w celu oceny opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego Colobreathe (kolistymetat sodowy) w postaci proszku do inhalacji, stosowanego w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych na mukowiscydozę w wieku  $\geq 6$  lat, w porównaniu do kolistyny oraz tobramycyny podawanych w nebulizacji.

W analizie uwzględniono jedynie wyniki dla porównania Colobreathe vs kolistyna w nebulizacji. Nie przedstawiono wyników dla porównania Colobreathe vs tobramycyna w nebulizacji ze względu na fakt, iż analitycy Agencji odrzucili tobramycynę jako adekwatny komparator. Wyniki z porównania Colobreathe z tobramycyną w nebulizacji znajdują się w AE Wnioskodawcy str. 29.

Analiza minimalizacji kosztów wykazała, że koszt stosowania produktu leczniczego Colobreathe jest wyższy od kosztu stosowania kolistyny w nebulizacji, zarówno z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), jak i perspektywy wspólnej.

Z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) koszty stosowania produktu leczniczego Colobreathe są wyższe o [ ] PLN/ [ ] PLN (z/bez RSS) od kosztu stosowania kolistyny w nebulizacji.

Z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) koszty stosowania produktu leczniczego Colobreathe są wyższe o [ ] PLN/ [ ] PLN (z/bez RSS) od kosztu stosowania kolistyny w nebulizacji.

W ramach obliczeń własnych przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy oraz z compliance wynoszącym 70,70% (odsetek pacjentów, którzy przyjęli  $\geq 75\%$



przydzielonych ampułek leku) dla preparatu Colobreathe. Wyniki obliczeń własnych przedstawiano w rozdziale 5.3.4. „Obliczenia własne Agencji”.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet wykonano w celu oszacowania skutków finansowych, dla Narodowego Funduszu Zdrowia oraz pacjenta, rozpoczęcia refundacji produktu leczniczego Colobreathe (kolistymetat sodowy) w postaci proszku do inhalacji stosowanego w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą w wieku  $\geq 6$  lat.

Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że objęcie refundacją leku Colobreathe we wnioskowanej populacji spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w wariancie podstawowym) w wysokości: od [ ] mln PLN ( [ ] mln PLN z RSS) w pierwszym roku refundacji, do [ ] mln PLN ( [ ] mln PLN z RSS) w czwartym roku refundacji.

Wzrost kosztów w scenariuszu nowym wynika z zastąpienia tańszej terapii kolistyną i tobramycyną w nebulizacji przez droższą terapię Colobreathe.

W analizie Wnioskodawcy przedstawiono ponadto wyniki z perspektywy pacjenta, które wykazały, że objęcie refundacją leku Colobreathe wiązać się będzie z oszczędnościami po stronie świadczeniobiorcy w wysokości: od [ ] tys. PLN w pierwszym roku refundacji, do [ ] tys. PLN w czwartym roku refundacji. Oszczędności świadczeniobiorców są wynikiem wpływu preparatu Colobreathe na ograniczenie kosztów związanych z używaniem nebulizatora wśród pacjentów leczonych kolistyną i tobramycyną oraz niższym kosztem za DDD preparatu Colobreathe w porównaniu do kolistyny w nebulizacji z perspektywy pacjenta.

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest założenie przejęcia rynku tobramycyny przez Colobreathe, różnicowanie compliance między ocenianymi terapiami oraz nieuwzględnienie możliwości włączenia do wspólnej grupy limitowej.

W obliczeniach własnych wykazano, że nieuwzględnienie przejęcia rynku tobramycyny przez Colobreathe oraz przyjęcie dla wszystkich terapii takiego samego współczynnika compliance wpłynie na wzrost kosztów inkrementalnych, natomiast wariant zakładający włączenia preparatu Colobreathe do istniejącej grupy limitowej spowoduje spadek kosztów inkrementalnych z perspektywy NFZ i wzrost kosztów z perspektywy pacjenta.

Wzrost odpłatności za opakowanie z perspektywy pacjenta w sytuacji włączenia preparatu Colobreathe do wspólnej grupy limitowej jest na tyle istotny, że wyklucza całkowicie założenia co do przejęcia udziałów kolistyny w nebulizacji przyjętego w wariancie podstawowym przedstawionym przez wnioskodawcę.

### Rekomendacje refundacyjne i kliniczne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Standardowo na świecie, w utrwalonym leczeniu zakażenia dróg oddechowych przez *Pseudomonas aeruginosa* wskazane jest przewlekłe podawanie antybiotyku w inhalacji. Stosowane są: kolistyna, tobramycyna, bądź aztreonam. Leczenie może być prowadzone w trybie ciągłym (kolistyna) lub sekwencyjnym (tobramycyna). Przed podaniem antybiotyku do inhalacji zaleca się przyjęcie leku rozszerzającego oskrzela i wykonanie zabiegu fizjoterapeutycznego. Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne. Jedną pozytywną (ECFS 2014), pozostałe pozytywne z ograniczeniami. Ponadto odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne, obie pozytywne z ograniczeniami. Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej.

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Polska 2012	Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy 2009		+/-		<u>Rekomendacje dotyczą zastosowania kolistyny w nebulizacji.</u> W przypadku stwierdzenia przewlekłego zakażenia dróg oddechowych przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> wskazane jest przewlekłe leczenie wziewne antybiotykiem, zgodnie z aktualną lekowrażliwością. Najczęściej stosowane są: kolistyna, i tobramycyna. Leczenie może być prowadzone w trybie ciągłym (kolistyna) lub sekwencyjnym (tobramycyna).
						Leczenie przewlekłego zakażenia płuc wywołanego przez <i>P. aeruginosa</i> u

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	Uwagi
	Ogólno światowe 2014	European Cystic Fibrosis Society (ECFS) 2014	+			<p>chorych z CF w wieku od 6 lat obejmując długookresową antybiotykoterapię wziewną (inhalację) w celu zredukowania zaostrzeń płucnych, poprawy funkcjonowania płuc i objawów oddechowych i jest częścią terapii standardowe</p> <p>- tobramycyna, roztwór do inhalacji (TIS) bądź w postaci DPI (TOBI Podhaler) przez 28 dni w dawce 300 mg 2 razy/dobę</p> <p>- aztreonam w postaci wziewnej jest rekomendowany jako alternatywne leczenie</p> <p><b>-kolistyna (2 MU 2 razy/dobę) stosowana powszechnie w Europie, dostępna również w postaci DPI</b></p> <p>Specjalista fizjoterapeuta powinien doradzić w jakiej postaci wziewnej leki powinny być stosowane.</p>
	Anglia 2013	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)		+/-		<p>„Leczenie pierwszego rzutu przewlekłych zakażeń płuc <i>P. aeruginosa</i> rutynowo rozpoczyna się kolistymetatem sodowym w nebulizacji ( o ile nie jest przeciwwskazany ), wybór ten jest w dużej mierze oparty na kosztach.</p> <p>Tobramycyna DPI – jest rekomendowana jedynie jeśli tobramycyna w postaci nebulizacji jest rozważana jako odpowiednie leczenie czyli w sytuacjach gdy są przeciwwskazania do stosowania kolistymetatu sodowego, jest on nietolerowany lub jest interwencją o nieodpowiedniej skuteczności klinicznej oraz jeśli producent leku zapewnia jego finansowanie w ramach opieki NHS.</p> <p><b>Kolistymetat sodowy DPI – jest rekomendowany jedynie jeśli chory może odnieść korzyść kliniczną z terapii przewlekłej kolistymetatem sodowym, lecz nie toleruje leku w postaci nebulizacji</b> (w przeciwnym razie należy stosować tobramycyna DPI) oraz jeśli producent leku zapewnia jego finansowanie w ramach opieki NHS.</p>
	Ogólno światowe 2011	European Respiratory Society i International Society for Aerosols in Medicine (ERS/ISAM)		+/-		<p><u>Wytyczne odnoszą się ogólnie do leczenia rzutu przewlekłych zakażeń płuc <i>P. aeruginosa</i> u pacjentów z mukowiscydozą</u></p> <p>Zalecane leczenie to:</p> <p>- tobramycyna (roztwór do inhalacji, DPI);</p> <p>- kolistyna (roztwór do inhalacji);</p> <p>- aztreonam (roztwór do inhalacji);</p>
Rekomendacje refundacyjne	Francja 2013	Haute Autorité de Santé (HAS)		+/-		Rekomenduje refundację Colobreathe. Jednakże lek ten powinien być stosowany tylko jako preparat drugiej linii leczenia w stosunku do kolistyny w nebulizacji ze względu na to, że obecnie brak jest porównania skuteczności terapii z kolistyną w nebulizacji. Ponadto profil bezpieczeństwa Colobreathe jest gorszy w porównaniu do tobramycyny i kolistyny w nebulizacji.
	Anglia 2013	National Institute for Health and Care Excellence		+/-		Rekomenduje refundację jednocześnie nadmienając, że decyzja została podjęta na podstawie ograniczonych dowodów o efektywności klinicznej i kosztowej preparatu Colobreathe. Dlatego też

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	Uwagi
		(NICE)				Colobreathe jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna tylko w przypadku, gdy kolistymetazyna sodowa w postaci nebulizacji nie jest tolerowana.

## 12. Źródła

Problem zdrowotny i analiza kliniczna	
Koerner-Rettberg 2014	Koerner-Rettberg C, Ballmann M. Colistimethate sodium for the treatment of chronic pulmonary infection in cystic fibrosis: an evidence-based review of its place in therapy. <i>Core Evidence</i> 2014; 9:99-112.
Kołodziej 2004	Kołodziej J, Ledzińska M, Jankowski S. Zakażenia bakteryjne a mukowiscydoza. <i>Adv Clin Exp Med</i> 2004, 13, 3, 471–476
Pressler 2011	Pressler T, Bohmova C, Conway S, Dumcius S, Hjelte L, Hoiby N, Kollberg H, Tummler B, Vavrova V. Chronic <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection definition: EuroCareCF Working Group report. <i>Journal of Cystic Fibrosis</i> 2011; 10(2):S57-S78.
Gajewski 2013	Gajewski P. red., Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
Farrell 2008	Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. <i>Journal of Cystic Fibrosis</i> 2008; 7: 450-453.
PGRM 2000	Bożkowska K, Cichy W, Jarosz J, Książek J, Łukasik M, Mazurczak T, Milanowski A, Nowakowska A, Orlik T, Pawlik J, Piotrowski R, Pogorzelski A, Prusak J, Sands D, Skorupa W, Stolarczyk A, Teyseire M, Walkowiak J, Wierzbicka M, Witt M, Żebrak J. Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy. Stanowisko Polskiej Grupy Roboczej Mukowiscydozy przy Zarządzie Głównym Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego. <i>Medycyna Praktyczna – Pediaatria</i> 3/2000.
PGRM 2002	Milanowski A, Pogorzelski A, Orlik T, Piotrowski R, Walkowiak J, Skorupa W, Witt M, Latoś T, Żebrak J, Nowakowska A, Sands D, Mazurczak T, Majka L, Minarowska A, Socha J. Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy. Stanowisko Polskiej Grupy Roboczej Mukowiscydozy. Wydanie II. Karpacz – Warszawa, maj – październik 2002. Suplement do MATIO nr 4(18) 2002 kwartalnika Fundacji Pomocy Rodzinom i Chorym na Mukowiscydozę.
Skorupa 2013	Chorostowska-Wynimko J, Demkow U, Górski P, Krenke K, Kurzyńska M, Kuś J, Langfort R, Maszkowska-Kopij K, Roszkowski-Śliż K, Skorupa W, Sobczyńska-Tomaszewska A, Szolkowska M, Torbicki A. Postępy w pneumonologii w 2012 roku. <i>Pneumonol. Alergol. Pol.</i> 2013; 81: 162–181.
McKone 2006	McKone EF, Goss CH, Aitken ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. <i>Chest.</i> 2006 Nov;130(5):1441-7.
HAS 2013	Haute Autorité de Santé, Transparency Committee Opinion: COLOBREATHE 1,662,500 IU, inhalation powder, hard capsules B/56, with Turbospin inhaler (CIP: 34009 268 847 2 7), 2013.
EMA 2011	Colobreathe – assessment report, European Medicines Agency 2011
Tappenden 2013	Tappenden P, Harnan S, Uttley L, Mildred M, Carroll C, Cantrell A: Colistimethate sodium powder and tobramycin powder for inhalation for the treatment of chronic <i>Pseudomonas aeruginosa</i> lung infection in cystic fibrosis: Systematic review and economic model. <i>Health Technol Assess</i> 2013; 17(56)
Schuster 2013	Schuster A, Haliburn C, Doring G, Goldman MH for the 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;68:344–350 (wraz z suplementem)
Cameron 2014	Cameron S, Choyce J, Ahitan B, Brown C, Rashid R, Whitehouse JL, Nash EF: 'Real world' tolerability, ease of use, patient satisfaction and reported adherence in CF adults commencing Colobreathe(registered trademark). <i>J Cyst Fibrosis</i> 2014;13:S56.
Goldman 2013	Goldman M, Riethmuller I, Turay P, A 7-day open-label PK study to investigate the systemic absorption of a dry powder formulation of inhaled colistimethate sodium (CDPI) [Colobreathe® 1,662,500 IU] in adult, adolescent and paediatric cystic fibrosis subjects with chronic <i>Pseudomonas aeruginosa</i> lung infection, 2013 (poster konferencyjny)

**Analiza ekonomiczna**

Tappenden 2014	Tappenden P, Harnan S, Uttley L, Mildred M, Walshaw M, Taylor Ch, Brownlee K. The cost-effectiveness of dry powder antibiotics for the treatment of Pseudomonas aeruginosa in patients with cystic fibrosis. <i>PharmacoEconomics</i> 2014, 32; 159-172.
----------------	--

## 13. Załączniki

- Zał. 1. Analiza efektywności klinicznej dla leku Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku  $\geq 6$  lat, [REDACTED] Kraków, sierpień 2015.
- Zał. 2. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku  $\geq 6$  lat, [REDACTED], Kraków, sierpień 2015.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku  $\geq 6$  lat, [REDACTED] Kraków, sierpień 2015.
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku  $\geq 6$  lat, [REDACTED], Kraków, sierpień 2015.
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku  $\geq 6$  lat, [REDACTED], Kraków, sierpień 2015.
- Zał. 6. Uzupelnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Colobreathe w odpowiedzi na uwagi Prezesa AOTMiT zawarte w piśmie Ministra Zdrowia znak MZ-PLR.4600.2473(2).2015.MR.
- Zał. 7. Strategie wyszukiwania Agencji.