



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 66/2020 z dnia 14 września 2020 roku

w sprawie oceny leku Quinsair (levofloxacinum) w ramach programu lekowego: „Leczenie lewofloksacyną przewlekłych zakażeń płuc spowodowanych *Pseudomonas aeruginosa* u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E84)”

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

*Rada Przejrzystości zgłasza następujące uwagi do*



*Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.*

#### **Uzasadnienie**

##### Problem decyzyjny

*Proponowany program lekowy ma dotyczyć chorych na mukowiscydozę spełniających następujące kryteria:*

- a) wiek  $\geq 18$  roku życia,*
- b) udokumentowane przewlekłe zakażenie płuc wywołane przez *Pseudomonas aeruginosa*,*
- c) nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej po stosowaniu kolistyny wziewnej,*
- d) nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej po stosowaniu tobramycyny wziewnej.*

*Zalecana dawka lewofloksacyny to 240 mg (jedna ampułka), podawana drogą wziewną dwa razy na dobę, możliwe dokładnie co 12 godzin. Lek przyjmuje się w naprzemiennych cyklach, w których po 28 dniach podawania leku następuje 28 dni przerwy w jego podawaniu. Leczenie należy kontynuować cyklicznie, dopóki*



świadczeniobiorca odnosi korzyści z włączenia lewofloksacyny do schematu leczenia.

Liczbę pacjentów, która byłaby leczona ocenianą technologią po objęciu jej refundacją szacowana jest na kilkanaście osób. W raporcie „Opieka nad chorymi na mukowiscydozę” wskazano, że u 75-80% dorosłych pacjentów chorych na mukowiscydozę dochodzi do kolonizacji *Pseudomonas aeruginosa*, natomiast ok. 130 chorych otrzymywało tobramycynę w ramach programu lekowego B.27. Brak jest natomiast danych dotyczących częstości występowania nietolerancji lub nieskuteczności antybiotykoterapii wziewnej w Polsce.

#### Dowody naukowe

W przypadku leczenia przewlekłych zakażeń *P. aeruginosa* wszystkie wytyczne przede wszystkim zalecają stosowanie wziewnych preparatów tobramycyny lub kolistyny co drugi miesiąc, do końca życia, niezależnie od antybiotykowrażliwości i stopnia zaawansowania choroby płuc. Jako opcje w tym wskazaniu wymieniane są lewofloksacyna (przez polskie wytyczne KOMPAS 2017) lub aztreonam.

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy, dotyczącego oceny skuteczności i bezpieczeństwa lewofloksacyny, odnaleziono dwa randomizowane badania kliniczne, oceniające efekty stosowania lewofloksacyny w bezpośrednim porównaniu z placebo, przeprowadzone w populacji pacjentów z mukowiscydozą i przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa*: badanie III fazy MPEX-207 i badanie II fazy MPEX-204. Analiza wykazała, że stosowanie lewofloksacyny w dawce 240 mg/2x dobę w porównaniu z placebo wiąże się z brakiem istotnej statystycznie różnicy ( $p > 0,05$ ) w zakresie objawów ze strony układu oddechowego na podstawie wyników kwestionariusza CFQ-R, w okresie leczenia wynoszącym 28 dni. W ocenie po 56 dniach obserwacji zauważono, że wyniki powróciły do wartości zbliżonych do wyjściowych. W analizie przeprowadzonej przez autorów badania MPEX-207 również nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy ( $p > 0,05$ ) w zakresie średniej poprawy jakości życia (poprawy objawów ze strony układu oddechowego) między 28 dniem terapii, a początkiem badania pomiędzy grupą pacjentów leczonych lewofloksacyną w dawce 240 mg/2x dobę, a grupą stosującą placebo. Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w zakresie ryzyka wystąpienia zaostrzenia objawów płucnych niespełniających zmodyfikowanych kryteriów Fuchsa, ale dotyczących chorych, którzy otrzymali dodatkową terapię antypseudomonalną 14 dni przed lub po stwierdzeniu zaostrzenia pomiędzy grupą badaną, a grupą kontrolną stosującą placebo (RR: 0,59 [95% CI 0,38; 0,92],  $p = 0,021$ ). W badaniu MPEX-207 istotna różnica pomiędzy grupami utrzymywała się do 28 dnia leczenia. Wartości FEV1% 42 dnia obserwacji powróciły do wartości wyjściowej w obu grupach. Przeprowadzona analiza w badaniu MPEX-204 wykazała, że stosowanie

lewofloksacyny w dawce 240 mg/2x dobę w porównaniu z placebo, wiąże się z istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) poprawą względnej wartości FEV1%, w okresie leczenia wynoszącym 28 dni.

W badaniu MPEX-204 istotna różnica pomiędzy grupami utrzymywała się do 42 dnia obserwacji, po 56 dniach wartości FEV1% powróciły do stanu wyjściowego. Zarówno analiza przeprowadzona w badaniu MPEX-207, jak i w badaniu MPEX-204 wykazała, że stosowanie lewofloksacyny w dawce 240 mg/2x dobę w populacji pacjentów z przewlekłym zakażeniem *Pseudomonas aeruginosa*, wiąże się z istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) niższą zmianą stężenia *Pseudomonas aeruginosa* w plwocinie po 28 dniach terapii w porównaniu z placebo. Wynik wskazuje na korzyść ze stosowania lewofloksacyny w tym zakresie. Poza wskazanymi wyżej badaniami typu RCT do analizy wnioskodawcy włączono dwa badania niższej wiarygodności: prospektywne badanie obserwacyjne Schwarz 2017 (wyniki dostępne jedynie w postaci abstraktu) oraz jednoramienne eksperymentalne badanie Elborn 2016a, stanowiące przedłużoną fazę badania RCT porównującego wziewne antybiotyki: lewofloksacynę i tobramycynę.

#### Problem ekonomiczny

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

Z drugiej strony zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu Quinsair

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

#### Główne argumenty decyzji

Proponowany program zdrowotny w obecnym kształcie

. Należy również zwrócić uwagę na fakt ograniczonych

*danych opartych na randomizowanych badaniach dotyczących długookresowej efektywności klinicznej proponowanej terapii. Analizując zależność horyzontu czasowego z wynikami analizy ekonomicznej, można zauważyć jego duży wpływ, co sugeruje, że znaczna część inkrementalnego efektu zdrowotnego generowana jest w okresie dla którego brak jest danych klinicznych (bazowanie na estymacji danych), co ogranicza wiarygodność uzyskanych wyników. Dodatkowo brak jest danych długookresowych dotyczących utrzymywania się efektu terapeutycznego leku.*

*Rada, pomimo braku dowodów naukowych na długotrwałą skuteczność proponowanej terapii, przychyliła się jednak do wniosku, mając na względzie brak zaspokojenia potrzeb w dostępie do dostatecznie wszechstronnej palety antybiotykoterapii w mukowiscydozie. W sytuacji stwierdzonego braku dowodów naukowych na długotrwałą skuteczność, rzeczywista obniżka kosztów terapii, poprzez [REDAKTOWANE], jest niezbędna.*

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4331.19.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leku Quinsair (lewofloksacyna) we wskazaniu: „Leczenie lewofloksacyną przewlekłych zakażeń płuc spowodowanych Pseudomonas aeruginosa u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E84)”. Data ukończenia: 3 sierpnia 2020 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinie eksperta i przedstawiciela pacjentów przedstawione w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Chiesi Poland Sp. z o. o. 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 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

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