



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 18/6/2010 dnia 15 marca 2010r. w sprawie zasadności
finansowania moxifloksacyny (AVELOX®) w leczeniu zakażeń
bakteryjnych u pacjentów w wieku 18 lat i starszych: zaostrzeń
przewlekłego zapalenia oskrzeli, pozaszpitalnego zapalenia płuc -
oprócz ciężkich przypadków, ostrego bakteryjnego zapalenia zatok
(prawidłowo zdiagnozowanego), zapalenia narządów miednicy
mniejszej o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu,
w ramach wykazu leków refundowanych**

Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych moksifloksacyny (Avelox®) w leczeniu zakażeń bakteryjnych u pacjentów w wieku 18 lat i starszych, w ramach wykazu leków refundowanych.

Uzasadnienie stanowiska

Efektywność kliniczna moksifloksacyny została wykazana jedynie w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc. Do pozostałych wskazań, wnioskodawca nie przedstawił dowodów niezbędnych do oceny leku. W związku z powyższym Rada mogłaby się odnieść pozytywnie do finansowania preparatu Avelox® tylko w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc, jednakże z uwagi na inne wnioskowane wskazania, pozytywna rekomendacja dotyczyłaby również wszystkich wskazań rejestracyjnych, co do których wnioskodawca nie przedstawił dowodów naukowych.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia, znak pisma MZ-PL-460-8365-140/GB/09, z dnia 8 grudnia 2009r.

Problem zdrowotny

Zapalenie płuc jest stanem zapalnym miąższu płucnego, z gromadzeniem się wysięku i komórek zapalnych w świetle pęcherzyków płucnych. Zapalenia płuc klasyfikowane są w zależności od czynnika etiologicznego (bakterie, wirusy, chlamydie, mykoplazmy, grzyby, pierwotniaki, gorączka Q, podłoże alergiczne lub chemiczne). Pod względem klinicznym, uwzględniając miejsce rozwoju infekcji, zapalenia płuc dzieli się na: pozaszpitalne (PZP) i szpitalne. Zapadalność na PZP w krajach rozwiniętych wynosi 5-12 przypadków na 1000 osób. Występowanie choroby jest zależne od wieku populacji i u osób powyżej 60 roku życia wynosi 20 zachorowań na 1000, a powyżej 70 r. ż. ok. 34 na 1000. W Polsce umieralność na PZP wynosi ok. 20 na 100 000 ludności.

Zapalenie zatok przynosowych (ZZP) jest to stan zapalny błony śluzowej jednej lub kilku zatok: szczękowych, czołowych, klinowej, sitowia. Czynnikiem etiologicznym są: wirusy (50%) i bakterie: głównie *S. pneumoniae* (20-43%), *H. influenzae* (22-35%). Pozostałe drobnoustroje są odpowiedzialne za mniej niż 20% zakażeń bakteryjnych.

Zaostrzenie POChP charakteryzuje się nasileniem duszności i kaszlu, zwiększeniem objętości wykrztuszonej plwociny, zmianą wyglądu plwociny ze śluzowej na ropną, nasileniem zwężenia oskrzeli, uczuciem ciasnoty w klatce piersiowej, niekiedy zwiększeniem ciepłoty ciała i objawami



prawokomorowej niewydolności serca. Mogą wystąpić również inne objawy, takie jak: zmniejszenie wydolności wysiłkowej, zmęczenie, bezsenność lub nadmierna senność, splątanie lub nasilenie depresji. Bakterie są przyczyną 50% zaostrzeń POChP. Głównymi drobnoustrojami bakteryjnymi powodującymi zaostrzenia POChP są *H. influenzae* (20-30%), *S. pneumoniae* (10-15%) i *M. catarrhalis* (10-15%). Bakterie atypowe, głównie chlamydie i mykoplazmy są przyczyną nie więcej niż 5-10% zakażeń.

Zapalenia narządów miednicy mniejszej (ZNMM) to zespół objawów klinicznych powstający na skutek zmian zapalnych spowodowanych zakażeniem macicy, jajowodów, jajników i otrzewnej miednicy mniejszej. Zapalenie narządów miednicy mniejszej jest powszechną przyczyną chorobowości w grupie kobiet przed 45. rokiem życia i odpowiada za jedno z 60 zgłoszeń do lekarza rodzinnego.^{1,3}

Obecna standardowa terapia

Wybór antybiotyku w terapii pozaszpitalnego zapalenia płuc powinien uwzględniać jego udowodnioną skuteczność, spektrum działania obejmujące przede wszystkim *S. pneumoniae*. Lekiem pierwszego wyboru jest –amoksycylina. Leki drugiego wyboru to erytromycyna lub klarytromycyna. W terapii szpitalnej stosuje się antybiotyki doustne (wyżej wymienione lub, w drugim rzucie, fluorochinolon o zwiększonej aktywności wobec *S. pneumoniae* np. lewofloksacyna lub moksyflokscyna). W ciężkim stanie antybiotyk podaje się parenteralnie, najczęściej dożylnie. Leczeniem pierwszego wyboru są: amoksycylina lub penicylina benzylowa + erytromycyna lub klarytromycyna, w drugim rzucie stosuje się lewofloksacynę.

W ciężkich zakażeniach bakteryjnych zatok przynosowych antybiotykoterapia uwzględnia: leki pierwszego wyboru (amoksycylina, amoksycylina z klawulanianem, cefalosporyna, np. cefuroksym, klarytromycyna), lub leki drugiego wyboru – (fluorochinolony, np. np.lewofloksacyna lub moksyflokscyna oraz ceftriakson).

Antybiotykoterapia stosowana w ambulatoryjnym leczeniu infekcyjnego zaostrzenia POChP powinna działać na *S. pneumoniae* i *H. influenzae* - lekiem z wyboru jest amoksycylina, w przypadku nadwrażliwości na amoksycylinę typu III należy zastosować cefuroksym, w przypadku nadwrażliwości na amoksycylinę typu I reakcji alergicznej zaleca się stosowanie makrolidów działających na *H. influenzae*, do których zalicza się klarytromycynę i azytromycynę lub fluorochinolonu działającego na *S. pneumoniae* (np. lewofloksacyna lub moksyflokscyna). Jeżeli w trakcie hospitalizacji nie są stwierdzane czynniki ryzyka zakażenia *Ps. aeruginosa*, zaleca się zastosowanie takich antybiotyków jak: amoksycylina (lub ampicylina, jeżeli konieczne jest leczenie dożylnie), amoksycylina z klawulanianem lub cefalosporyna II generacji (cefuroksym). Jeżeli stwierdzone są czynniki ryzyka zakażenia *P. aeruginosa*, należy uwzględnić lekowrażliwość szczepów wcześniej izolowanych u pacjenta. W monoterapii należy zastosować: moksyflokscynę, lewofloksacynę, penicylinę z inhibitorem działającą na *P. aeruginosa*. W leczeniu skojarzonym należy zastosować jeden z antybiotyków zalecanych u chorych bez czynników ryzyka rozwoju zakażenia *P. aeruginosa* oraz cyprofloksacynę.

W antybiotykoterapii infekcji bakteryjnych miednicy mniejszej stosuje się cefuroksym lub ceftriakson albo skojarzone (cefotaksym + doksycyklina lub makrolid). U ciężarnych stosuje się erytromycynę lub cyprofloksacynę i klindamycynę lub metronidazol lub amoksycylinę/klawulanian i doksycyklina. W ciężkim stanie klinicznym stosuje się imipenem / meropenem + doksycyklina.^{1,3,4}

Proponowana terapia

Moksyflokscyna jest lekiem bakteriobójczym z grupy fluorochinolonów o szerokim spektrum działania. Mechanizm działania bakteriobójczego polega na hamowaniu aktywności topoizomerazy II (gyrazy DNA) i topoizomerazy IV, niezbędnych do prawidłowego przebiegu procesów replikacji, transkrypcji i naprawy bakteryjnego DNA oraz podziału chromosomów. Zahamowanie aktywności tych enzymów prowadzi do uszkodzenia DNA i zahamowania licznych procesów komórkowych. Działanie bakteriobójcze moksyflokscyny zależy od jej stężenia. Aktywność *in vitro* obejmuje następujące drobnoustroje: bakterie Gram-dodatnie (*S. pneumoniae* [również szczepy odporne na penicyliny i makrolidy], *S. pyogenes* [grupa A], *S. milleri*, *S. mitior*, *S. agalactiae*, *Staphylococcus aureus* [metacylinowrażliwe]), Gram-ujemne (*Haemophilus influenzae* [szczepy wytwarzające i niewytwarzające β-laktamazy], *H. parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis* [szczepy wytwarzające i niewytwarzające β-laktamazy], *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Enterobacter*

cloacae, *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*) oraz beztlencowce (*Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.*, *Peptostreptococcus spp.*) i drobnoustroje atypowe (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Coxiella burnetii*). Do średniowrażliwych zalicza się bakterie Gram-dodatnie - *Staphylococcus aureus* (szczyepy metycylinooporne) i Gram-ujemne - *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa* (w zakażeniach pozaszpitalnych oporność wynosi 25%, w zakażeniach szpitalnych do 90%) oraz *Stenotrophomonas maltophilia*, do opornych zaś *Burkholderia cepacia*. Zalecana dawka wynosi 400 mg 1 x/d. ^{2,6,7}

Efektywność kliniczna

Przedstawiona analiza efektywności klinicznej została opracowana tylko dla jednego wskazania tj. zastosowania w terapii pozaszpitalnego zapalenia płuc. Dane użyte w analizie pochodzą z badań o niskiej wiarygodności wg skali Jadad. Moksyflokscyna w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc jest terapią o porównywalnej skuteczności jak terapia standardowa z zastosowaniem amoksycyliny z/lub bez dodatku inhibitora β- laktamaz (zarówno w monoterapii, jak i z dodatkiem makrolidu) w okresie interwencji, jak i po założonym okresie obserwacji^{1,2,7}.

Bezpieczeństwo stosowania

Moksyflokscyna charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. W porównaniu do terapii standardowej, nie zmienia się częstość działań niepożądanych ogółem, działań niepożądanych powodujących zakończenie leczenia, częstość działań niepożądanych związanych z lekiem oraz częstość zgonów, biegunek i nudności. Jednakże należy zwrócić uwagę na ryzyko wystąpienia ciężkiego uszkodzenia wątroby (zapalenie wątroby o piorunującym przebiegu) oraz pęcherzowych reakcji skórnych (zespół Stevens- Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka). ^{2, 5, 6, 7}

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Analizę ekonomiczną oparto na minimalizacji kosztów. Przy założeniu 100% refundacji wnioskowanej terapii, koszt inkrementalny moksifloksacyny wyniesie od ■■■ zł do ■■■ zł w zależności od przyjętego komparatora. Natomiast przy założeniu 50% refundacji koszt inkrementalny moksifloksacyny plasował się będzie na poziomie ■■■ zł do ■■■ zł w zależności od komparatora. Wpłynie to na zwiększenie wydatków płatnika publicznego od 222 tys. zł w pierwszym roku do 1,13 mln zł w piątym roku refundacji przy założeniu 50% odpłatności, tylko dla jednego wskazania, wyszczególnionego we wniosku refundacyjnym. ⁷

Piśmiennictwo:

1. Opinia ekspercka - Prof. zw. dr hab. med. Krzysztof Simon Prezes Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych
2. Charakterystyka produktu leczniczego Avelox® z dnia 15.09.2009 r.
3. J. Kuś. Zapalenia płuc wywołane przez drobnoustroje [w] red. A. Szczeklik. Choroby wewnętrzne. Podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM.
4. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego 2010. Narodowy program ochrony antybiotyków www.antybiotyki.edu.pl/pdf/RekomendacjeA42009.pdf.
5. Informacja dla fachowych pracowników ochrony zdrowia dotycząca moksyfloksacyny (produkt leczniczy Avelox®) z lutego 2008. www.urpl.gov.pl
6. www.mp.pl/leki
7. Materiały dostarczone przez wnioskodawcę.