

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Colobreathe®
(kolistymetat sodowy)
w leczeniu przewlekłych zakażeń
płuc wywołanych przez
Pseudomonas aeruginosa
u pacjentów z mukowiscydozą,
w wieku ≥ 6 lat
– analiza efektywności klinicznej

Kraków, sierpień 2015



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	5
Indeks skrótów.....	7
Streszczenie	10
1. Metodyka	18
1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej	18
1.2. Pytanie kliniczne.....	19
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu.....	19
1.4. Metody identyfikacji badań.....	20
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych.....	20
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych.....	21
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych.....	23
1.5.1. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	24
1.6. Ocena jakości danych	24
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	24
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	25
1.7. Analiza ilościowa	25
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej.....	25
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	26
1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych	26
1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (time-to-event)	27
1.7.5. Badania w metodyce cross-over	27
1.7.6. Porównania pośrednie.....	28
2. Colobreathe® vs kolistyna w nebulizacji w leczeniu zakażeń płucnych wywołanych przez <i>P. aeruginosa</i> u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej (porównanie bezpośrednie) .	29
2.1. Wyniki wyszukiwania.....	29
2.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	30
2.1.2. Charakterystyka interwencji	32
2.1.3. Skuteczność kliniczna.....	32
2.1.3.1. Wartość należna FEV ₁ %	32
2.1.3.2. Wartość FVC	33
2.1.3.3. Jakość życia.....	33
2.1.3.4. Ocena leczenia w opinii pacjenta (łatwość obsługi inhalatora)	34
2.1.3.5. Preferencje pacjenta	34
2.1.4. Bezpieczeństwo.....	35
2.1.4.1. Utrata z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	35
2.1.4.2. Zgony	35
2.1.4.3. Zdarzenia niepożądane.....	36
3. Colobreathe® vs tobramycyna w nebulizacji w leczeniu zakażeń płuc wywołanych przez <i>P. aeruginosa</i> u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej (porównanie bezpośrednie) .	38
3.1. Wyniki wyszukiwania.....	38
3.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	41
3.1.2. Charakterystyka interwencji	43

3.1.3.	Skuteczność kliniczna.....	44
3.1.3.1.	Ocena funkcji płuc.....	47
3.1.3.1.1.	Wartość należna FEV ₁ %.....	47
3.1.3.1.2.	FVC.....	48
3.1.3.1.3.	FEF ₂₅₋₇₅	49
3.1.3.2.	Ocena zaostżeń.....	50
3.1.3.2.1.	Pacjenci z zaostżeniami.....	50
3.1.3.2.2.	Czas do wystąpienia pierwszego zaostżenia.....	51
3.1.3.3.	Dodatkowa antybiotykoterapia antypseudomonalna.....	51
3.1.3.3.1.	Pacjenci stosujący dodatkową antybiotykoterapię.....	51
3.1.3.3.2.	Czas do zastosowania pierwszej dodatkowej antybiotykoterapii.....	52
3.1.3.3.3.	Czas trwania dodatkowej antybiotykoterapii.....	52
3.1.3.4.	Ocena oporności <i>P. aeruginosa</i> na antybiotykoterapię.....	53
3.1.3.5.	Stopień dyscypliny terapeutycznej (<i>compliance</i>).....	53
3.1.3.6.	Jakość życia wg CFQ-R.....	54
3.1.3.7.	Preferencje pacjenta.....	56
3.1.3.8.	Ocena leczenia w opinii pacjenta (łatwość obsługi inhalatora).....	56
3.1.4.	Bezpieczeństwo.....	58
3.1.4.1.	Utrata z leczenia.....	58
3.1.4.2.	Zgony.....	59
3.1.4.3.	Zdarzenia niepożądane.....	59
3.1.4.4.	Poziom kolistyny w osoczu, płwocinie i moczu.....	65
4.	Colobreathe® vs kolistyna w nebulizacji w leczeniu zakażeń płucnych wywołanych przez <i>P.aeruginosa</i> u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥6 lat – analiza efektywności klinicznej (porównanie pośrednie).....	66
4.1.	Colobreathe® vs tobramycyna w nebulizacji.....	66
4.2.	Tobramycyna w nebulizacji vs kolistyna w nebulizacji.....	66
4.2.1.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	68
4.2.2.	Charakterystyka interwencji.....	70
4.2.3.	Skuteczność kliniczna po 4 tygodniach leczenia.....	71
4.2.3.1.	Wartość należna FEV ₁ %.....	72
4.2.3.2.	Stopień dyscypliny terapeutycznej (<i>compliance</i>).....	73
4.2.3.3.	Oporność <i>Pseudomonas aeruginosa</i> na antybiotykoterapię.....	73
4.2.4.	Skuteczność kliniczna po 5 miesiącach leczenia.....	74
4.3.	Colobreathe® vs kolistyna w nebulizacji – wyniki porównania pośredniego.....	74
4.3.1.	Opis heterogeniczności metodologicznej.....	74
4.3.2.	Opis heterogeniczności klinicznej.....	74
4.3.3.	Skuteczność kliniczna.....	75
4.3.3.1.	Wartość należna FEV ₁ % po 4 tygodniach leczenia.....	75
4.3.3.2.	Wartość należna FEV ₁ % po 5 miesiącach leczenia.....	76
4.3.3.3.	Stopień dyscypliny terapeutycznej (<i>compliance</i>).....	77
4.3.3.4.	Ocena oporności <i>P. aeruginosa</i> na antybiotykoterapię.....	78
5.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.....	79
5.1.	Cel i zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa.....	79
5.2.	Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane na podstawie danych przedstawionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Colobreathe®[5].....	79
5.3.	Okresowy raport o bezpieczeństwie – PSUR [10].....	81
5.4.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA i URPL.....	83
5.5.	Bezpieczeństwo na podstawie badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo Colobreathe® we wnioskowanej populacji.....	83
5.5.1.	Wyniki wyszukiwania.....	83

5.5.1.1.	Badanie <i>Goldman 2013</i> [7]	83
6.	Wnioski	87
6.1.	Wnioski z analizy efektywności klinicznej	87
6.2.	Wnioski z poszerzonej analizy bezpieczeństwa	89
7.	Ograniczenia	90
8.	Dyskusja	93
8.1.	Wyszukiwanie	93
8.2.	Wybór komparatora	93
8.3.	Wiarygodność zewnętrzna	94
8.4.	Wiarygodność wewnętrzna	97
8.5.	Dyskusja z opublikowanymi przeglądami	98
8.6.	Dodatkowe dane o skuteczności	106
8.6.1.	<i>Badanie PPL-252</i>	106
8.6.1.1.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów	107
8.6.1.2.	Charakterystyka interwencji	107
8.6.1.3.	Skuteczność kliniczna	108
8.6.1.3.1.	Wartość FEV ₁	108
8.6.1.3.2.	Pozapłucna depozycja kolistymetatu sodowego	108
8.6.1.3.3.	Całkowita depozycja płucna kolistymetatu sodowego	109
8.6.1.3.4.	Regionalna dystrybucja kolistymetatu sodowego w płucach	109
8.6.2.	<i>Analiza preferencji pacjentów - badanie typu „real world use”[1]</i>	110
9.	Załączniki	112
9.1.	Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	112
9.2.	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych	112
9.3.	Diagram wyszukiwania publikacji	115
9.4.	Opis skali Jadad	116
9.1.	Formularze ekstrakcji danych	119
9.1.1.	<i>Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)</i>	119
9.1.2.	<i>Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)</i>	120
9.1.3.	<i>Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)</i>	121
9.1.4.	<i>Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)</i>	122
9.1.5.	<i>Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)</i>	122
9.1.6.	<i>Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)</i>	123
10.	Piśmiennictwo	124
11.	Spis rycin	135
12.	Spis tabel	136
13.	Spis wykresów	139

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> • Metodyka analizy • Opracowanie strategii wyszukiwania • Selekcja badań do analizy • Ekstrakcja danych • Analiza wyników • Synteza jakościowa i ilościowa wyników • Dyskusja i ograniczenia • Ocena wiarygodności badań • Opracowanie dokumentu • Kontrola poprawności danych • Korekta językowa • Dyskusja wyników w wnioski • Poszerzona ocena bezpieczeństwa • Poszerzona analiza skuteczności praktycznej • Streszczenie • Nadzór merytoryczny
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> • Selekcja badań do analizy • Ekstrakcja danych • Analiza wyników • Synteza jakościowa i ilościowa wyników • Ocena wiarygodności badań • Opracowanie dokumentu
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> • Ekstrakcja danych • Analiza wyników • Synteza jakościowa i ilościowa wyników • Ocena wiarygodności badań
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> • Współtworzenie koncepcji merytorycznej • Koncepcja analizy • Koordynator prac • Nadzór merytoryczny
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> • Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Eksperti kliniczni

Imię i nazwisko	Miejsce pracy/Stnowisko
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Data zakończenia analizy: sierpień 2015 r.

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: Actavis Polska Sp. z o.o.

INDEKS SKRÓTÓW

AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
CDPI	kolistymetaz sodowy w postaci suchego proszku do inhalacji (Colobreathe®)
CF	mukowiscydoza (ang. <i>cystic fibrosis</i>)
CFQ	<i>Cystic Fibrosis Questionnaire</i>
CFQ-R	kwestionariusz oceny jakości życia chorych na mukowiscydozę (<i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
cm	centymetr
CNEB	kolistymetaz sodowy podawany w nebulizacji
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DARE	<i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i>
DPI	inhalator suchego proszku (ang. <i>dry powder inhaler</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMTREE	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FEF₂₅₋₇₅	natężony przepływ wydechowy pomiędzy 25% a 75% FVC (ang. <i>forced expiratory flow 25–75%</i>)
FEV₁	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i>)
FEV1%	odsetek wartości należnej FEV ₁
FVC	natężona pojemność życiowa (ang. <i>forced vital capacity</i>)
GRADE	<i>Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation</i>
h	godzina
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

LOCF	metoda ekstrapolacji ostatniej obserwacji (ang. <i>last observation carried forward</i>)
ITT,	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>intention-to-treat</i>)
IU	jednostka międzynarodowa (ang. <i>international unit</i>)
kg	kilogram
l	litr
log	logarytm
LS-MS/MS	chromatografia cieczowa sprzężona ze spektrometrią mas (ang. <i>liquid chromatography–mass spectrometry</i>)
m²	metr kwadratowy
MCD	różnica średnich zmian (ang. <i>mean change difference</i>)
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference, difference in means</i>)
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
mEq	miliekwiwalent
mg	miligram
MIC₅₀,	minimalne stężenie antybiotyku hamujące wzrost 50% populacji badanych szczepów
MIC₉₀	minimalne stężenie antybiotyku hamujące wzrost 90% populacji badanych szczepów
mITT	zmodyfikowana analiza ITT (<i>modified intention-to-treat</i>)
MIU	million jednostek międzynarodowych (ang. <i>million international units</i>)
N	liczba pacjentów w badaniu/grupie badania
n	liczba pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie
NAG	N-acetylo-β-D-glukozaaminidaza
NEB	nebulizacja
NHS	<i>National Health Service</i>
NHS EED	<i>NHS Economic Evaluation Database</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNH	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>)
NNT	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>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

p	<i>p-value</i>
PD	parametry farmakodynamiczne (<i>pharmacodynamic parameters</i>)
PICOS	populacja (ang. <i>population</i>), interwencja (ang. <i>intervention</i>), komparator (ang. <i>comparator</i>), wyniki zdrowotne
PK	parametry farmakokinetyczne (<i>pharmacokinetic parameters</i>)
PP	analiza wyników zgodnie z protokołem leczenia (<i>ang. per protocol</i>)
pts	pacjenci (ang. <i>patients</i>)
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-Analyses</i>
RB	korzyść względna (ang. <i>relative benefit</i>)
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>risk ratio, relative risk</i>)
r.ż.	rok życia
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
T₀	wartość początkowa
TIS	tobramycyna w nebulizacji
T_k	wartość końcowa
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
w.n.	wartość należna
ρ	współczynnik korelacji

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Colobreathe® (kolistymetat sodowy w postaci proszku do inhalacji) w porównaniu z aktualnie stosowanymi opcjami terapeutycznymi: kolistyną w nebulizacji i tobramycyną w nebulizacji w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku 6 lat i powyżej.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisem w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla Colobreathe®.

Colobreathe® vs kolistyna w nebulizacji w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *P. aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat - analiza efektywności klinicznej (porównanie bezpośrednie)

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie cztery publikacje, opisujące jedno randomizowane badanie kliniczne COLO/DPI/02/05, w którym oceniano bezpieczeństwo i skuteczność kliniczną kolistymetatu sodowego w postaci suchego proszku (CDPI) w porównaniu z kolistymetatem sodowym do nebulizacji (CNEB) u pacjentów w wieku ≥ 8 lat z mukowiscydozą i przewlekłym zakażeniem o etiologii *Pseudomonas aeruginosa*.

Pacjenci przyjmowali kolistymetat sodowy w postaci suchego proszku do inhalacji (DPI, inhalator Turbospin®) lub w postaci do nebulizacji (NEB) przez 28 dni, dwa razy dziennie w dawce odpowiednio 1,666 MIU (125 mg) oraz 2 MIU. Po okresie tym następował *wash-out* trwający 72 h; po upływie tego czasu zamieniano schemat leczenia pomiędzy grupami (*cross-over*).

Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany w badaniu COLO/DPI/02/05 stanowiły parametry dotyczące bezpieczeństwa, w tym m.in. częstość zdarzeń niepożądanych, natomiast drugorzędowy – ocena skuteczności, wyrażana za pomocą parametrów FEV₁%, FVC, jakości życia, preferencji pacjenta i stopnia trudności aplikacji leku. Analizowane punkty końcowe były oceniane w perspektywie czasowej 4 tygodni.

W badaniu COLO/DPI/02/05 nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w zmianie FEV₁% między porównywanymi ramionami terapeutycznymi po 4 tygodniach leczenia względem *baseline* (różnica średnich zmian równa -3,01 (SE:8,01)). W grupie chorych <14 r.ż. obserwowano wyższe wartości przewidywane FEV₁% w porównaniu do grupy chorych >14 r.ż., zależność ta nie była jednakże widoczna porównując oba ramiona terapeutyczne po stratyfikacji względem wieku pacjentów. Nie odnotowano znaczących zmian wartości FVC w okresie przed i po podaniu kolistymetatu sodowego ogółem, a także między obiema grupami terapeutycznymi po stratyfikacji wiekowej pacjentów (>14 r.ż., <14 r.ż.).

W analizowanym badaniu jakość życia pacjentów z mukowiscydozą i przewlekłym zakażeniem płuc o etiologii *Pseudomonas aeruginosa* oceniano za pomocą skali CFQ. W grupie młodzieży i dorosłych albo nie odnotowano zmiany punktowej w większości obszarów skali CFQ lub zaobserwowano spadek wartości punktowych w obu ramionach terapeutycznych, począwszy od pierwszej wizyty do zakończenia leczenia. W grupie pacjentów którym podawano kolistymetat sodowy w postaci suchego proszku do inhalacji wyraźnym wzrostem wartości cechowała się ocena obszaru związanego z leczeniem (*total treatment score*). W populacji dzieci leczonych kolistymetatem 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*).

Skuteczność kliniczną kolistymetatu sodowego (CDPI vs CNEB) analizowano także poprzez ocenę stopnia trudności aplikacji leków. Wg dostępnych danych 62,5% pacjentów, którzy w pierwszej kolejności zostali przydzieleni do ramienia CNEB, a następnie do grupy CDPI uznało aplikację leku w postaci suchego proszku do

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

inhalacji za łatwiejszą, a 25% pacjentów za nieco łatwiejszą w porównaniu do NEB. Obserwacje te są zbieżne z wnioskami autorów posteru do badania COLO/DPI/02/05, którzy uznali kolistymetat sodowy podawany w postaci DPI jako bardziej preferowany przez pacjentów w porównaniu do nebulizacji.

Częstość utraty pacjentów z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych była podobna w obu analizowanych grupach. Obliczony iloraz szans (OR=5,34, 95% CI:0,35; 82,13) nie jest znamieny statystycznie. W trakcie stosowania leczenia kolistymetatem sodowym nie zarejestrowano ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zgonów. Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, iż spośród rejestrowanych zdarzeń niepożądanych, istotnie częściej w grupie pacjentów CDPI występowały zdarzenia niepożądane ogółem (OR=22,58, 95% CI :1,54; 332,07), poważne zdarzenia niepożądane (OR=10,89, 95% CI:1,52; 78,25), zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (OR=22,58, 95% CI:1,54; 332,07), kaszel (OR=4,95, 95% CI: 1,28; 19,23), podrażnienie gardła (OR=17,33, 95% CI:3,90; 77,00), zaburzenia smaku (OR=28,0, 95% CI: 5,46; 143,53) i zaburzenia układu oddechowego (OR=37,40, 95% CI:2,55; 549,58). W grupie CDPI zaobserwowano mniejszą częstość występowania duszności, bólu w obrębie jamy ustnej i gardła oraz bólu głowy w porównaniu do pacjentów którym podawano kolistymetat sodowy metodą nebulizacji; różnice te nie były jednak istotne statystycznie.

Colobreathe® vs tobramycyna w nebulizacji w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *P. aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat- analiza efektywności klinicznej (porównanie bezpośrednie)

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego uwzględniono badania z randomizacją (podtyp II A w klasyfikacji wytycznych AOTMiT) porównujące kolistymetat sodowy w postaci suchego proszku do inhalacji (Colobreathe®, CDPI) z tobramycyną w nebulizacji (TIS) w analizowanej populacji pacjentów tj. chorych na mukowiscydozę z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *P. aeruginosa* w wieku ≥6 lat. W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedno wieloośrodkowe, pierwotne badanie kliniczne z randomizacją typu *open-label* – *FREEDOM 2013 (COLO/DPI/02/06)*, w którym bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania kolistymetatu sodowego w postaci suchego proszku do inhalacji (CDPI) podawanego w terapii ciągłej przez okres 24 tygodni (w dawce jedna kapsułka tj. 1 662 500 j.m. kolistymetatu sodowego dwa razy dziennie) z tobramycyną w nebulizacji (TIS) stosowaną w trzech 28-dniowych cyklach terapeutycznych (w dawce 300 mg/5 ml dwa razy dziennie, z użyciem nebulizatora PARI LC Plus z odpowiednio dobranym kompresorem). Po ww. leczeniu w grupie tobramycyny następował 28-dniowy okres bez leczenia (*off period*). Do badania włączono pacjentów z 66 ośrodków z krajów europejskich. Na uwagę zasługuje fakt, iż 5 spośród centrów medycznych biorących udział w badaniu to ośrodki z Polski.

Włączone do analizy badanie charakteryzowało się umiarkowaną wiarygodnością wewnętrzną w zakresie efektywności klinicznej ocenianej terapii (3 na 5 możliwych do uzyskania punktów w skali Jadad) oraz stosunkowo dużą liczebnością próby. Badanie zaprojektowano w metodyce *non-inferiority*. Łącznie analizą objęto 380 pacjentów, z czego 187 pts przypisano do grupy poddanej terapii CDPI, a 193 pts do grupy TIS. W analizie przedstawiono wyniki dla populacji ITT (183 pts vs 191 pts) oraz populacji PP (141 pts vs 157 pts) u pacjentów z LOCF oraz dla mniejszych populacji pacjentów, którzy ukończyli badanie (*completers*) i których oceniano dodatkowo w 24 tygodniu badania.

Bezpieczeństwo terapii analizowano dla populacji *safety*, czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę analizowanego leczenia (186 pts vs 193 pts). Długość okresu leczenia (24 tygodnie) oraz liczebność badanych populacji (ponad 180 chorych w grupie) pozwala uznać, że uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że terapia CDPI w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą w wieku ≥6 lat jest terapią o nie gorszej skuteczności (w zakresie oceny funkcji płuc: zmiana wartości należnej FEV1% w 24 tygodniu względem wartości wyjściowych) względem TIS (tobramycyny podawanej w nebulizacji). Obliczona przez autorów badania skorygowana różnica średnich zmian pomiędzy grupami wyniosła -0,97% (95% CI: -2,74; 0,86) dla populacji ITT

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

LOCF oraz -0,29 (95% CI: -2,21; 1,71) dla populacji ITT *completers*. Wyniki te nie są znamienne statystycznie. Dolna granica przedziału ufności <3% potwierdza, iż analizowana terapia CDPI jest nie gorsza od terapii TIS (spełnienie *non-inferiority*). W populacji PP skorygowana różnica średnich zmian FEV1% wynosi -1,1 (95% CI: -3,07; 0,96) dla LOCF oraz -0,56 (95% CI: -2,70; 1,70) dla *completers*.

Oceniana interwencja (CDPI) wykazuje również porównywalną skuteczność kliniczną względem tobramycyny podawanej w nebulizacji (TIS) w ocenie innych parametrów dotyczących funkcji płuc: zmiany FVC (p=0,886 dla ITT oraz p=0,697 dla PP), zmiany FEF₂₅₋₇₅ dla populacji PP (p=0,063) w 24 tygodniu względem *baseline*. Jedynie w przypadku zmian FEF₂₅₋₇₅ ocenianych w populacji ITT otrzymano wynik istotny statystycznie na korzyść TIS (p=0,038), gdzie skorygowana różnica średnich zmian FEF₂₅₋₇₅ wyniosła -0,12 (95% CI: -0,23; -0,01). Należy jednak zauważyć iż wynik ten jest bliski wartości granicznej istotności.

Ponadto, przeprowadzona analiza skuteczności klinicznej dla porównania CDPI vs TIS wykazała brak różnic znamienych statystycznie w ocenie takich parametrów, jak: wystąpienie zaostrzeń (ogółem, *protocol-defined* i *non-protocol defined*), czas do wystąpienia zaostrzenia (choć widoczna tendencja wydłużania tego czasu w grupie CDPI – największe różnice dla czasu do wystąpienia zaostrzenia *non-protocol defined*: 83 dni vs 67 dni), częstość stosowania dodatkowej antybiotykoterapii antypseudomonalnej, czas do zastosowania pierwszej dodatkowej antybiotykoterapii (HR = 0,87 (95% CI: 0,66; 1,16; choć brak różnic znaczących statystycznie (p=0,35) obserwuje się nieznaczne wydłużenie tego czasu w grupie CDPI (55,3 dni vs 51,8 dni)), czas trwania dodatkowej antybiotykoterapii (nieco krótszy w grupie CDPI), częstość wystąpienia *compliance* >75% dawek, jakość życia wg CFQ-R (choć brak znamienności statystycznej dla różnic średnich zmian między grupami, w większości poszczególnych obszarów nieco lepsze wyniki uzyskano dla grupy leczonej CDPI w porównaniu do grupy TIS). Należy mieć na uwadze korzystny kierunek zmian w grupie CDPI odnośnie obszarów: obciążenie terapią (p=0,091 dla 24-tygodniowego okresu obserwacji, p<0,001 na korzyść analizowanej interwencji dla 4 tygodniowego okresu obserwacji względem wartości wyjściowej (MD = 6,27 (95% CI: 3,15; 9,40)), zaburzeń ze strony układu pokarmowego (p=0,077 dla 24 tyg.; p=0,034 dla ostatniego odnotowanego wyniku względem wartości wyjściowych: MD = 3,67 (95% CI: 0,27; 7,07)).

Przewagą analizowanej interwencji nad TIS jest jej sposób podania (krótki czas aplikacji leku, wygoda i łatwość obsługi inhalatora), co przekłada się na *compliance* (przestrzeganie zaleceń terapeutycznych), a w konsekwencji na jakość życia chorych na mukowiscydozę. W ocenie łatwości obsługi inhalatora uzyskano wynik znamieny statystycznie na korzyść Colobreathe® w porównaniu do tobramycyny w nebulizacji (OR dla oceny „bardzo łatwy w użyciu” dla porównania CDPI vs TIS wynosi 9,77 (95% CI: 5,61; 17,03) w 24-tygodniowym okresie obserwacji), a więc szansa wystąpienia oceny „bardzo łatwy w użyciu” w grupie CDPI jest 9,77 razy wyższa od tej szansy w grupie komparatora. Istotne na korzyść analizowanej interwencji wyniki otrzymano również dla oceny: „bardzo łatwy lub łatwy”, „ani łatwy ani trudny w użyciu” oraz „trudny w użyciu”.

Ocena preferencji pacjenta względem zastosowanego leczenia, oceniana jedynie w grupie CDPI (co najmniej dwa 28-dniowe cykle on/off leczenia TIS zastosowanego przed randomizacją vs 24 tygodnie leczenia CDPI po randomizacji) wykazała przewagę analizowanej interwencji (w populacji ITT 65,6% pacjentów preferowało leczenie CDPI od tobramycyny w nebulizacji, a w populacji pacjentów w wieku od 6 do 12 lat aż 80,6% dzieci preferowało terapię CDPI).

W ocenie oporności izolatów *P. aeruginosa* na kolistynę i tobramycynę uzyskano podobne wyniki w obu grupach terapeutycznych: średnie wartości MIC₅₀ kolistyny utrzymywały się na stałym poziomie równym 0,38 mg/l przez cały okres 24-tygodni, natomiast wartości MIC₅₀ tobramycyny w obu grupach wahały się w granicach od 1 – 1,5 mg/l w analizowanym okresie. Średnie wartości MIC₉₀ kolistyny w obu grupach terapeutycznych wahały się w granicach od 0,5 – 1 mg/l, podczas gdy dla tobramycyny od 8 – 96 mg/l. Odsetek izolatów opornych na kolistynę w obu grupach terapeutycznych był niski (≤1,1%).

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

W ramach oceny bezpieczeństwa wykazano, iż w trakcie 24 tygodni terapii w grupie leczonej Colobreathe® istotnie częściej rejestrowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, AEs umiarkowane i poważne. Częściej również dochodziło do przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Analiza częstości występowania AEs poszczególnego typu wykazała, iż przyjmowanie CDPI wiąże się z istotnie większą szansą wystąpienia kaszlu, podrażnienia gardła i zaburzeń smaku w porównaniu do leczenia TIS.

Niemniej jednak dane przedstawione przez autorów badania, dotyczące rozkładu częstości występowania powyżej wymienionych AEs na przestrzeni 24 tygodni pozwalają wnioskować, iż nasilenie analizowanych zdarzeń ma miejsce jedynie w początkowym okresie terapii (pierwsze 4 tygodnie). Następnie częstość analizowanych zdarzeń spada i w obu grupach kształtuje się na podobnym poziomie.

Colobreathe® vs kolistyna w nebulizacji w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *P. aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat - analiza efektywności klinicznej (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*, obejmowało małą populację pacjentów i krótki czas obserwacji, zdecydowano dodatkowo o przeprowadzeniu porównania pośredniego z kolistyną w nebulizacji poprzez wspólną grupę referencyjną – tobramycynę w nebulizacji.

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 1 badanie kliniczne typu RCT, spełniające kryteria włączenia do analizy – Hodson 2002, w którym porównywano efektywność kliniczną tobramycyny w nebulizacji z kolistyną w nebulizacji oraz badanie *FREEDOM*, uwzględnione w analizie głównej – do porównania bezpośredniego CDPI vs TIS.

Oba uwzględnione badania zostały zaprojektowane jako 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) 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*).

Przeprowadzona analiza porównawcza wykazała brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowaną interwencją (CDPI), a komparatorem (CNEB) w zakresie zmiany wartości należnej FEV₁% dla 4-tygodniowego okresu obserwacji. Różnica średnich zmian wynosi MD = 2,06 (95% CI: -3,25; 7,37) (p=0,45).

W przypadku długiego okresu obserwacji 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. Natomiast analiza danych pochodzących z badania *FREEDOM* dla 24-tygodniowego okresu leczenia wskazuje na nie gorszą skuteczność kliniczną ocenianej interwencji (CDPI) względem TIS.

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 przypuszczać, iż analizowana terapia CDPI jest co najmniej nie gorsza od terapii CNEB w długim okresie leczenia (5-6 miesięcy) w zakresie wpływu terapii na zmianę wartości należnej FEV₁%.

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Dla pozostałych analizowanych punktów końcowych (stopień dyscypliny terapeutycznej oraz ocena oporności na farmakoterapię) wystąpiły rozbieżności w długości okresu obserwacji, niemniej jednak uznano za zasadne uwzględnienie wymienionych punktów końcowych w porównaniu pośrednim.

W badaniach *FREEDOM* i *Hodson 2002* przedstawiono wyniki dotyczące *compliance* definiowanego jako odsetek pacjentów, którzy przestrzegali zaleceń terapeutycznych w przypadku $\geq 75\%$ zaleconych dawek dla 4-tygodniowego i 24-tygodniowego okresu obserwacji. Istotne jest, iż dane dla krótszego okresu obserwacji dotyczą porównania TIS vs CNEB (dla komparatora), a więc prawdopodobnie wnoszą korzystniejsze wyniki względem danych dla dłuższego okresu obserwacji. Dodatkowo, z uwagi na występujące w początkowym okresie leczenia CDPI zdarzenia niepożądane związane z kaszlem, mogą implikować gorsze wyniki dla *compliance* w grupie analizowanej interwencji. Zatem, biorąc pod uwagę dwa powyższe przybliżenia w opinii autorów niniejszej analizy porównanie pośrednie CDPI vs CNEB nawet dla różnych okresów obserwacji (dłuższego dla porównania CDPI z TIS) wniesie istotne informacje odnośnie tego punktu końcowego.

Analiza statystyczna dla powyższego punktu końcowego wykazała, iż między porównywanymi opcjami terapeutycznymi (CDPI vs CNEB) nie wystąpiła istotna statystycznie różnica w częstości występowania *compliance* $\geq 75\%$.

Dodatkowo, w porównaniu pośrednim zestawiono dane dotyczące oceny oporności na antybiotykoterapię w trakcie przyjmowania kolistyny i tobramycyny, celem unaocnienia faktu narastania oporności na tobramycynę.

W badaniu *FREEDOM*, po 24 tygodniach leczenia odnotowano niski odsetek izolatów opornych na kolistynę w obu grupach terapeutycznych ($\leq 1,1\%$) w porównaniu do odsetka izolatów opornych na tobramycynę (19,7%). Nie zaobserwowano wzrostu odsetka izolatów opornych na kolistynę.

W badaniu *Hodson 2002* odnotowano stabilizację odsetka pacjentów zakażonych szczepami *Pseudomonas aeruginosa* opornymi na tobramycynę i kolistynę w grupie pacjentów przyjmujących kolistynę w nebulizacji. 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%).

Poszerzona ocena bezpieczeństwa

W oparciu o ChPL dla produktu leczniczego Colobreathe® wyodrębniono zdarzenia niepożądane rejestrowane w trakcie przyjmowania ocenianej interwencji w ramach badań klinicznych (łącznie 237 uczestników). Wśród zdarzeń niepożądanych rejestrowanych bardzo często wymieniono: duszność, kaszel, chrypkę, podrażnienie gardła i zaburzenia smaku. Do zdarzeń niepożądanych występujących często zaliczono zaburzenia równowagi, ból głowy, szum w uszach, zaburzenia układu oddechowego (w tym m.in. krwioplucie, skurcz oskrzeli, świsty oddechowe) zaburzenia żołądkowo-jelitowe (wymioty, nudności), bóle stawów zaburzenia ogólnoustrojowe (gorączka, osłabienie, zmęczenie) oraz obniżenie natężonej objętości wydechowej.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo farmakoterapii (EMA, URPL, FDA) nie odnaleziono alertów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Colobreathe®.

Ponadto w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono wyniki badania *Goldman 2013*, wykluczone z analizy głównej ze względu na brak aktywnego komparatora, w którym analizowano m.in. wpływ profilu farmakokinetycznego ocenianej interwencji na bezpieczeństwo farmakoterapii. Autorzy wnioskujeją, iż 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 zaś, że lek może być stosowany u pacjentów z niewydolnością nerek bez konieczności dostosowywania dawkowania w ww. subpopulacji.

Wnioski

Celem niniejszej analizy była ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Colobreathe® (kolistymetat sodowy w postaci proszku do inhalacji) w porównaniu z aktualnie stosowanymi opcjami terapeutycznymi w populacji docelowej: kolistyną w nebulizacji i tobramycyną w nebulizacji w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku 6 lat i powyżej.

Mukowiscydoza, inaczej zwłóknienie torbielowate (ang. *cystic fibrosis*, CF), jest genetycznie uwarunkowanym zaburzeniem wydzielania przez gruczoły zewnątrzwydzielnicze. Mukowiscydoza należy do chorób rzadkich;

_____ Częstość nowych zakażeń w Polsce oceniana jest na 20-30 rocznie. Szacuje się, że około 90% chorych na mukowiscydozę umiera wskutek choroby płuc wywołanej przez *P. aeruginosa*.

Należy podkreślić, iż choroby rzadkie, jako poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa, uznane zostały za priorytetowy obszar działań w zakresie zdrowia publicznego Unii Europejskiej i uzyskały podstawowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących ochrony zdrowia i badań naukowych. Dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków stosowanych w chorobach rzadkich jest zagadnieniem trudnym z uwagi na częsty brak leków porównawczych oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach.

Tym bardziej na podkreślenie zasługuje fakt, iż w przypadku ocenianej interwencji Colobreathe® zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne, a więc źródła danych o najwyższej wiarygodności w odniesieniu do badań pierwotnych, w których kolistymetat sodowy w postaci suchego proszku do inhalacji porównywany był z kolistyną w nebulizacji (COLO/DPI/02/05) lub z tobramycyną w nebulizacji (FREEDOM). Dodatkowo zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego z kolistyną w nebulizacji poprzez wspólną grupę referencyjną – tobramycynę, również w oparciu o badania RCT.

W świetle przeprowadzonej analizy statystycznej w oparciu o dane z badania FREEDOM można wnioskować, że leczenie kolistymetatem sodowym w postaci suchego proszku do inhalacji (CDPI) w analizowanej populacji jest terapią o nie gorszej skuteczności względem tobramycyny podawanej w nebulizacji (w zakresie oceny funkcji płuc: zmiana wartości należnej FEV₁% w 24 tygodniu względem wartości wyjściowych). Otrzymane wyniki potwierdzają także porównywalny profil bezpieczeństwa obu interwencji. Leczenie kolistymetatem sodowym w postaci suchego proszku do inhalacji (Colobreathe®), mimo występujących AEs (istotnie większa częstość AEs związanych z układem oddechowym) jest terapią bezpieczną i ogólnie dobrze tolerowaną.

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Dane uwzględnione w porównaniu Colobreathe® z kolistyną w nebulizacji wskazują na porównywalną skuteczność obu opcji terapeutycznych (zarówno w oparciu o porównanie bezpośrednie) w zakresie oceny funkcji płuc (zmiana FEV₁% oraz FVC). Analiza przeprowadzona w ramach porównania pośredniego potwierdziła uzyskany wynik odnośnie braku różnic we wpływie zastosowanej terapii na zmianę odsetka FEV₁.

Analogicznie jak w porównaniu z tobramycyną i w tym przypadku (porównanie bezpośrednie) wykazano wyższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z układem oddechowym: m.in. kaszlu, podrażnienia gardła i zaburzeń smaku.

Należy jednak wziąć pod uwagę fakt, iż powyższe zdarzenia niepożądane mają charakter przemijający, i jak wskazują dane z badania *FREEDOM*, ich częstość raportowania maleje wraz z wydłużeniem czasu terapii do poziomu komparatora.

Początkowe nasilenie wymienionych zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie wynika z wysokiej depozycji płucnej kolistymetatu sodowego (Colobreathe®) i mniejszymi stratami leku przed dotarciem do płuc.

Wyniki badania *Su 2014* zamieszczone w dyskusji do niniejszego dokumentu wskazują bowiem, iż podanie kolistymetatu sodowego w postaci suchego proszku za pomocą inhalatora (DPI) wiąże się ze statystycznie istotnie wyższą depozycją ustno-gardłową w porównaniu z postacią do nebulizacji; ale zarazem niższą depozycją w ustniku inhalatora oraz istotnie niższą w urządzeniu i kapsułce. Powyższe obserwacje świadczą o wyższości CDPI nad CNEB biorąc pod uwagę straty leku generowane podczas inhalacji (depozycja w urządzeniu/kapsułce/ustniku).

Średnia dawka kolistymetatu sodowego dostarczonego do płuc była prawie 2-krotnie wyższa u pacjentów, którym podawano substancję czynną za pomocą inhalatora proszkowego Turbospin® w porównaniu z kolistyną do nebulizacji. Obliczone różnice średnich w sposób istotny statystycznie wskazują na wyższość kolistymetatu sodowego w postaci suchego proszku do inhalacji w stosunku do postaci nebulizowanej w kontekście dawki leku zdeponowanej w płucach.

W dyskusji do niniejszego dokumentu zamieszczono również dane opisujące wczesne doświadczenia ze stosowania produktu leczniczego Colobreathe® jednego z ośrodków z Wielkiej Brytanii leczących pacjentów z mukowiscydozą. Analizie poddano pacjentów, którzy zmienili leczenie z CNEB na ocenianą interwencję ze względu na nietolerancję kolistyny w nebulizacji bądź niski stopień dyscypliny terapeutycznej w długim okresie (*adherence*) w odniesieniu do kolistyny.

W grupie chorych z początkowym niskim stopniem dyscypliny terapeutycznej w odniesieniu do kolistyny w nebulizacji, estymowany *adherence* był istotnie wyższy podczas leczenia postacią DPI - mediana 100% dawek vs 50% dawek dla CNEB. Ponadto pacjenci biorący udział w badaniu podkreślali, że Colobreathe® jest łatwiejszy w obsłudze oraz aplikacja leku jest mniej czasochłonna w porównaniu z nebulizatorem.

Na statystycznie istotnie łatwiejszy w obsłudze inhalator Turbospin® w porównaniu do nebulizatora, za pomocą którego aplikowano tobramycynę, wskazują również wyniki uzyskane w badaniu *FREEDOM*.

Uzyskane dane sugerują zatem, iż kolistymetat sodowy w postaci suchego proszku do inhalacji (Colobreathe®) jest bardziej preferowaną formą leczenia w porównaniu z kolistyną w nebulizacji, pomimo, iż jak wskazują doniesienia z badań klinicznych początkowy okres terapii wiąże się z niedogodnością w postaci większej częstości występowania kaszlu, podrażnienia gardła i zaburzeń smaku.

Zatem można wnioskować, iż oceniana interwencja: Colobreathe® stosowana z leczeniu przewlekłych zakażeń płucnych o etiologii *P. aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat jest opcją terapeutyczną o nie gorszej skuteczności w porównaniu z tobramycyną w nebulizacji i porównywalnej skuteczności w odniesieniu do kolistyny w nebulizacji. Profil bezpieczeństwa ocenianych interwencji również jest zbliżony. W tym miejscu należy podkreślić niewątpliwe zalety inhalatorów suchego proszku (DPI; ang. *dry powder inhalers*), dzięki którym podanie leku drogą wziewną jest szybsze i wygodniejsze (przenośne, możliwość zastosowania w dowolnym miejscu bez dodatkowych problemów tj. dostępność do źródła prądu, proste w obsłudze).

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Dodatkowo, należy zwrócić uwagę na problem narastania oporności *P. aeruginosa* na antybiotykoterapię. Na podstawie opublikowanych danych można wnioskować o narastaniu oporności na tobramycynę w trakcie leczenia tym antybiotykiem, co wydaje się nie mieć miejsca w przypadku kolistyny – dane z analizowanych badań klinicznych wskazują, iż w trakcie leczenia kolistyną stopień oporności na ten chemioterapeutyk pozostaje taki sam (lub zmniejsza się podczas leczenia tobramycyną), co może mieć związek z unikatowym mechanizmem działania kolistyny w porównaniu do innych antybiotyków.

1. METODYKA

1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi HTA [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [2, 3]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

1. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwia uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji.

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [10].

2. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
3. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
4. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
5. Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
6. Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów

metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).

7. Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
 - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
8. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [9];
9. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych;
10. Wnioski końcowe, z zastosowaniem oceny siły dowodów zgodnie z propozycją Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group [8].

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

1.2. Pytanie kliniczne

Celem niniejszego dokumentu jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Colobreathe® (kolistymetat sodowy) stosowanego w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat, w porównaniu z kolistyną w nebulizacji i tobramycyną w nebulizacji.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Actavis Polska Sp. z o.o.

1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
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
Interwencja	Colobreathe® (kolistymetat sodowy), 1662500 j.m., proszek do inhalacji (DPI, przy użyciu inhalatora TURBOSPIN®), dawka: 125 mg kolistymetatu sodowego wziewnie 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
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)

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Wyniki	FEV ₁ %, FVC, FEF ₂₅₋₇₅ , ocena leczenia przez pacjenta (łatwość obsługi inhalatora), dodatkowa antybiotykoterapia <i>compliance</i> , ocena oporności na antybiotyki, jakość życia, preferencje pacjenta, zaostrzenia, utrata z leczenia, zgony, zdarzenia niepożądane	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia ¹ (parametry PK, PD etc)
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
Status publikacji	Prace opublikowane w formie pełnotekstowej, doniesienia konferencyjne (abstrakty, postery) ²	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia m.in. opracowania wtórne, listy, komentarze

¹Ponadto kryterium wykluczenia stanowił będzie 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.

²Dopuszczono 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 Zleceniodawcę bądź odnalezionych na stronach EMA, NICE, FDA i tp.

Ponadto do analiz dodatkowych zostaną włączone badania/dane, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej:

- Poszerzona analiza bezpieczeństwa:
 - profil bezpieczeństwa wg ChPL;
 - okresowy raport o bezpieczeństwie PSUR;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA;
 - informacje z badań klinicznych nie spełniających kryteriów włączenia do analizy głównej.
- Dodatkowe dane dotyczące skuteczności;
- Przegląd badań wtórnych: opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO(S) dla populacji i porównywanych interwencji.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentem leku.

1.4. Metody identyfikacji badań

1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytocznymi HTA [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - EMBASE;
 - Cochrane Library
 - CRD (Center for Reviews and Dissemination), złożoną z: DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects), NHS EED (NHS Economic Evaluation Database) i Health Technology Assessment (HTA) Database.

Strategię wyszukiwania publikacji w bazie CRD przedstawiono w załączniku „Wyszukiwanie badań wtórnych”.

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w załączniku: „Wyszukiwanie badań pierwotnych”, ze względu na łączne wyszukiwanie badań wtórnych i pierwotnych.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w dniu 6 lipca 2015 roku. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków, którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej. Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji.

Biorąc pod uwagę datę rejestracji leku w Europie (2012 r.) zdecydowano o zawężeniu okresu wyszukiwania opracowań wtórnych do lat 2010 – 2015, upubliczniętych w postaci pełnych tekstów w recenzowanych czasopiśmie. Włączeniu nie podlegały opracowania wtórne dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych.

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano i uzyskano dostęp do 9 opublikowanych w założonym przedziale czasowym opracowań wtórnych, spełniających wymogi stawiane przeglądom systematycznym. Charakterystyka przeglądów została zamieszczona w rozdziale dyskusji do niniejszego dokumentu.

1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (Medical Subject Headings) i Emtree (Elsevier's Life Science Thesaurus) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE;

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

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

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków, a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono we roku. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

W celu ograniczenia liczby rekordów w bazach informacji medycznej strategia wyszukiwania została zawężona do jednostki chorobowej: „zakażenia *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą”. Nie zastosowano natomiast zawężenia co do rodzaju badań, poszukiwanych punktów końcowych oraz statusu publikacji.

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku „Wyszukiwanie badań pierwotnych”.

Wyszukiwanie publikacji w bazach medycznych przeprowadzono w dniu 6 lipca 2015 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”). Wyszukiwanie badań z zastosowaniem kolistymetatu sodowego na stronie: <http://www.clinicaltrials.gov> przeprowadzono w dn. 03.07.2015 r. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 1.5.1.

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków, którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano by je z udziałem osoby trzeciej.

Na etapie selekcji publikacji na etapie abstraktów nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych.

Podczas selekcji badań klinicznych na podstawie pełnych tekstów zastosowano ograniczenia dotyczące interwencji alternatywnej oraz języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne HTA).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM [9]. W przypadku braku dostępu do pełnych tekstów publikacji w bibliotekach medycznych podejmowano próby ich pozyskania poprzez: kontakt z autorem publikacji oraz Zleceniodawcą. W przypadku gdy, nie udało się pozyskać publikacji żadną z wymienionych dróg, pozycję umieszczano w spisie publikacji wykluczonych w kategorii „Brak dostępu”.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie: 1 109 publikacji (Pubmed: 197, Embase: 797, Cochrane: 45, CRD: 29, clinicaltrials.gov: 21, inne źródła: 20), z których:

- 4 publikacje (dotyczące 1 badania klinicznego) zostały włączone do oceny efektywności klinicznej Colobreathe® vs kolistyna w nebulizacji (porównanie bezpośrednie);

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

- 5 publikacji (dotyczących 1 badania klinicznego) zostało włączonych do oceny efektywności klinicznej Colobreathe® vs tobramycyna w nebulizacji (porównanie bezpośrednie)

Ze względu na fakt, iż wyniki odnalezionego badania włączonego do porównania Colobreathe® vs kolistyna w nebulizacji zostały upublicznione jedynie w postaci doniesień konferencyjnych, 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.

Ze względu na brak zawężeń w zaprojektowanej strategii (ze względu na rodzaj interwencji alternatywnej) wyszukiwania oraz sposób indeksacji haseł w bazach (wspólny MeSH dla kolistyn) nie zaszła potrzeba przeprowadzenia odrębnego wyszukiwania, a jedynie ponownej selekcji badań. Kryteria włączenia i wykluczenia badań były identyczne ze wskazanymi w Tabeli 1 w zakresie populacji, punktów końcowych oraz typu badań.

W powyższy sposób wyodrębniono:

- 9 publikacji (dotyczących 2 badań klinicznych) włączonych do oceny efektywności klinicznej Colobreathe® vs kolistyna w nebulizacji (porównanie pośrednie), w tym 1 badanie (5 publikacji) do porównania Colobreathe® vs tobramycyna w nebulizacji i 1 badanie (4 publikacje) do porównania tobramycyna w nebulizacji vs kolistyna w nebulizacji.

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM [9], łącznie dla wszystkich uwzględnionych w analizie porównań.

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż ze względu na charakter przygotowywanego dokumentu uwzględnione publikacje (badania) mogą zostać włączone do więcej niż jednego porównania, zatem sumaryczna ilość włączonych publikacji (badań) będzie mniejsza od łącznej liczby publikacji wynikającej z powyższego zestawienia.

1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawki, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów OR/HR;
 - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

1.5.1. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych dla ocenianej interwencji przeszukano rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov). W procesie wyszukiwania użyto następujących haseł kwerendy: "colistimethate sodium" OR Colobreathe. W wyniku wyszukiwania łącznie zidentyfikowano 21 badań, ze statusem: „zakończone” – 3 badania, „rekrutacja pacjentów”- 11 badań, „z nie rozpoczętą fazą rekrutacji” – 2 badania, „status nieznan” - 5 badań. W przypadku żadnego z badań nie upubliczniono wstępnych wyników.

Spośród powyższych badań żadne nie spełnia kryteriów włączenia do analizy efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Colobreathe®.

1.6. Ocena jakości danych

1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [6]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. 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 nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Dodatkowo, zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji badanie eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości wg Jadad [7].

Pytania w skali Jadad odnoszą się do następujących elementów metodyki badania:

- przeprowadzenia i poprawności randomizacji;
- zastosowania i poprawności zaślepienia;
- kompletności informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania.

Każdy z elementów skali oceniany jest osobno, a następnie wynik oceny jakości prezentowany jest jako liczbowy współczynnik, który może przyjmować wartość z przedziału 0– 5, gdzie 0 oznacza najniższy a 5 najwyższy poziom wiarygodności wewnętrznej badania.

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [1].

Ocenę jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzono zgodnie z systemem GRADE [9] i zamieszczono w podsumowaniu.

1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

1.7. Analiza ilościowa

1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Dla wartości każdego z ocenianych parametrów obliczono 95-procentowy przedział ufności (95% CI), pozwalający określić zakres, w jakim z 95% prawdopodobieństwem znajduje się w rzeczywistości szacowany parametr.

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 zawartą w [6, 14]

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Poprawność uzyskiwanych wyników potwierdza przeprowadzona weryfikacja porównawcza z wynikami otrzymywanymi w programach R version 2.15.2 oraz StatsDirect version 2.6.8.

1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

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 [6], 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.

Zaletę „parametrów względnych” (OR i RR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [6].

W związku z tym, 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).

W przypadku braku zdarzeń w obu grupach terapeutycznych zaniechano wykonania obliczeń.

1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

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.

W przypadku, gdy różnica średnich w ocenie poszczególnych punktów końcowych została obliczona przez autorów badania i przedstawiona w publikacji autorzy niniejszej analizy zaniechali przeprowadzenia własnych obliczeń opierając wnioskowanie na opublikowanych danych.

1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (*time-to-event*)

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time to event*) podano wartość hazardu względnego (HR – hazard ratio). Wartość HR jest wynikiem analizy krzywych przeżywalności (zazwyczaj w oparciu o test logrank) i określa względne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w badanych grupach przy założeniu, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło. Innymi słowy HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny (HR – hazard ratio) jest preferowaną miarą porównawczej skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

Do bezpośredniego obliczenia parametru HR wymagane są dane "z poziomu pacjenta", tj. czasy wystąpienia zdarzenia (oraz czasy dla obserwacji uciętych) dla każdego pacjenta w porównywanych grupach. W większości przypadków dane z poziomu pacjenta nie są prezentowane w publikacjach, zatem w przeglądzie prezentowane są wartości HR obliczone przez autorów badań. W przypadku braku informacji o wartości HR w publikacji opisującej badanie kliniczne, w pewnych przypadkach możliwe jest przybliżone obliczenie hazardu względnego metodami pośrednimi z wykorzystaniem dodatkowych informacji zawartych w publikacji (jak np. łączna liczba zdarzeń, wartość p). W przypadku gdy w upublicznionych danych dostępne były wartości parametru HR, zostały one uwzględnione w analizie, bez wykonywania obliczeń własnych.

1.7.5. Badania w metodyce *cross-over*

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 [6] wyniki uzyskane przez pacjentów leczonych najpierw jedną, a później drugą metodą leczenia uznano za powiązane i uwzględniono istnienie korelacji między nimi. Korelacja ta ma wpływ na oszacowanie błędu standardowego rozpatrywanych parametrów skuteczności leczenia, a więc i na szerokość odpowiadających im przedziałów ufności, nie ma jednak wpływu na oszacowania średnich, które przeprowadzono zgodnie ze standardową metodyką.

Wartość współczynnika korelacji (ρ) 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 [12]. Dla wszystkich parametrów korzystano z odpowiednio zastosowanego poniższego wzoru:

$$SE_{A \text{ vs } B} = \sqrt{SE_A^2 + SE_B^2 - 2\rho \cdot SE_A \cdot SE_B},$$

gdzie SE_A i SE_B oznaczają błędy standardowe bezwzględnych parametrów efektów leczenia odpowiednio pierwszą i drugą metodą (szczegóły poniżej).

- Dla parametru *różnica średnich zmian* (*mean change difference*, MCD) SE_A i SE_B oznaczają błąd standardowy dla średniej zmiany odpowiednio w pierwszej i drugiej metodzie leczenia.
- Dla parametru *różnica średnich* (*mean difference*, MD) SE_A i SE_B oznaczają błąd standardowy dla średniej końcowej odpowiednio w pierwszej i drugiej metodzie leczenia.

- Dla parametru *iloraz szans* (odds ratio, OR) SE_A i SE_B oznaczają błąd standardowy dla logitu prawdopodobieństwa (p_A , p_B) wystąpienia punktu końcowego odpowiednio w pierwszej i drugiej metodzie leczenia, gdzie [13]:

$$\text{logit}(p) = \ln \frac{p}{1-p},$$

$$SE(\text{logit}(p)) = \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{1}{N-n}},$$

przy n oznaczającym liczbę zdarzeń oraz N liczbę pacjentów w danej metodzie leczenia, zaś

$$OR(A \text{ vs } B) = \exp[\text{logit}(p_A) - \text{logit}(p_B)].$$

- Dla parametru NNT/NNH SE_A i SE_B oznaczają błąd standardowy dla prawdopodobieństwa (p_A , p_B) wystąpienia punktu końcowego odpowiednio w pierwszej i drugiej metodzie leczenia, gdzie

$$SE(p) = \sqrt{\frac{n(N-n)}{N^3}},$$

zaś

$$NNT(A \text{ vs } B) = \frac{1}{p_A - p_B}.$$

Wyznaczanie przedziałów ufności w oparciu o oszacowane wcześniej błędy standardowe poszczególnych parametrów zostało przeprowadzone zgodnie ze standardową metodyką.

Ponadto, w przypadku szacowania różnicy średnich zmian konieczne było odpowiednie podejście do problemu brakujących danych. Mianowicie, jeśli dostępnych publikacjach z badania nie raportowano informacji dotyczącej SD zmiany między końcem a początkiem obserwacji, to owe SD zmiany oszacowano w oparciu o współczynnik korelacji (ρ) między wynikiem na początku i na końcu okresu obserwacji. Krok ten przeprowadzono według metodologii opisanej w Cochrane Handbook [6]. Założono przy tym współczynnik korelacji $\rho=0.3$ oznaczający istnienie niewielkiej pozytywnej korelacji.

1.7.6. Porównania pośrednie

Warunkiem porównania pośredniego jest dostępność wiarygodnych badań klinicznych, w których zestawiane technologie badano w odniesieniu do tej samej, trzeciej interwencji (placebo lub aktywna interwencja). Zaleca się dokładną analizę metodyki badań oraz ocenę różnic w zakresie stosowanej trzeciej interwencji, otrzymujących ją populacji i badanych punktów końcowych. Różnice te należy przedstawić w formie tabelarycznego zestawienia. Jeżeli różnice zostaną uznane za zbyt duże, należy odstąpić od obliczania wyników, gdyż takie porównanie byłoby mało wiarygodne [1].

Należy mieć na uwadze, iż w przypadku różnic metodologicznych w sposobie raportowania wyników dla ocenianych punktów końcowych w poszczególnych porównaniach bezpośrednich przeprowadzenie porównania pośredniego w sposób wiarygodny nie jest możliwe.

Porównanie pośrednie przeprowadzono wykorzystując metodę Buchera [11].

2. COLOBREATHE® VS KOLISTYNA W NEBULIZACJI W LECZENIU ZAKAŻEŃ PŁUCNYCH WYWOŁANYCH PRZEZ *P. AERUGINOSA* U PACJENTÓW Z MUKOWISCYDOZĄ, W WIEKU ≥6 LAT – ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ (PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE)

2.1. Wyniki wyszukiwania

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno badanie kliniczne (COLO/DPI/02/05), z randomizacją, w schemacie *cross-over*, typu *open-label*, porównujące kolistymetat sodowy w postaci suchego proszku do inhalacji podawany za pomocą inhalatora Turbospin® (CDPI) z kolistyną do nebulizacji (CNEB) w populacji pacjentów z mukowiscydozą i przewlekłym zakażeniem płuc o etiologii *Pseudomonas aeruginosa* [1].

Wyniki badania zostały opublikowane w postaci posteru zawierającego jedynie część danych, wobec czego w analizie wykorzystano dodatkowo informacje zamieszczone w dokumentach EMA [2] i HAS [4] oraz przeglądzie systematycznym NHS (*Tappenden 2013*) [3].

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 FEV₁% i jakość życia [4].

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę włączonego badania (jeśli nie zaznaczono inaczej, dane pochodzą z posteru [1]).

Tabela 2. Charakterystyka badania COLO/DPI/02/05

Badanie	COLO/DPI/02/05 (II A)
Ocena w skali Jadad	3/5 ¹
Liczba ośrodków	3 ośrodki zlokalizowane w Wielkiej Brytanii [2, 3]
typ badania	RCT (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTMI ²) w schemacie dwuramiennego <i>cross-over</i>
randomizacja	zastosowano, z wykorzystaniem listy randomizacyjnej [3], 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) [4]
zasłepienie	badanie typu <i>open-label</i> .
hipoteza badawcza	bd ²

Badanie	COLO/DPI/02/05 (II A)
<p>Oceniane punkty końcowe</p>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy – ocena bezpieczeństwa po 4 tygodniach stosowania analizowanych interwencji [4], w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane ogółem oraz w zależności od stopnia nasilenia (poważne/ umiarkowane/ łagodne) [4], • zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem [4], • przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych [4], • 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). <p>Drugorzędowe punkty końcowe – ocena skuteczności [4], w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena funkcji płuc (zmiana wartości należnej FEV₁%); [3]; • jakość życia (wg kwestionariusza CFQ) [4]; • stopień dyscypliny terapeutycznej (<i>compliance</i>); • preferencje pacjenta, • ocena leczenia w opinii pacjenta (łatwość obsługi inhalatora).
<p>Okres obserwacji</p>	<p>9 tygodni (okres <i>wash-out</i> – 72 h; pierwsze leczenie – 4 tygodnie; okres <i>wash-out</i> – 72 h; drugie leczenie – 4 tygodnie) [4]</p>
<p>Utrata pacjentów z badania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 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 [3]
<p>Analiza ITT</p>	<p>zachowana dla oceny FEV₁%, nie zachowana dla analizy bezpieczeństwa - analizowani pacjenci którzy przyjęli przynajmniej 1 dawkę leku w jednym ze schematów leczenia (mITT) [4]</p>
<p>Źródła finansowania</p>	<p><i>Forest Laboratories</i> [3]</p>
<p>Publikacje do badania/Inne źródła danych</p>	<p><i>Davies 2004</i> [1] <i>EMA 2011</i> [2] <i>HAS 2013</i> [4] <i>Tappenden 2013- przegląd NHS</i> [3]</p>

bd - brak danych;¹Badanie uzyskało 3 na 5 punktów w skali Jadad, co oznacza, że próbę cechuje umiarkowana wiarygodność (z uwagi na brak podwójnego zaślepienia próby).²W przeglądzie systematycznym NHS [3] zawarto informację, że badanie nie zostało zaprojektowane jako *non-inferiority*.

2.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania klinicznego COLO/DPI/02/05.

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania COLO/DPI/02/05 [3, 4]

Badanie	COLO/DPI/02/05 (II A)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> 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.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> zaostrzenie 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.

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania COLO/DPI/02/05.

Cecha populacji/parametr ¹	COLO/DPI/02/05 (II A)
Liczebność, N	12 ² [2, 3, 4]
Wiek w latach, średnia, (zakres)	dorośli: 29,7 (19,1-54,6) dzieci: 12 (10,5-13,4)
Płeć, n (%)	
męska	dorośli: 5 (62,5)* dzieci: 2 (50)*
żeńska	dorośli: 3 (37,5)* dzieci: 2 (50)*
Masa ciała w kg/m², średnia (SD)	19,99 (4,011) [3]
FEV₁, średnia w %, (SD)	dorośli ogółem: 64,8 (21,4) dzieci ogółem: 85,3 (9,9) grupa CDPI: 75,92 (11,86) ³ grupa CNEB: 79,51 (7,707) ³ [3]

¹Wartości dla wybranych cech populacji, jeśli nie zaznaczono inaczej, przedstawiono na podstawie danych posterowych [1]. ²Na posterze przedstawiono dane dla 12 pacjentów, natomiast dokumenty EMA, HAS i NHS wskazują liczbę 16 pacjentów.*Odsetki pacjentów obliczono na podstawie dostępnych danych.³SE

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

2.1.2. Charakterystyka interwencji

W badaniu COLO/DPI/02/05 pacjenci przyjmowali kolistymetat sodowy w postaci suchego proszku do inhalacji (grupa CDPI) lub w postaci do nebulizacji (grupa CNEB) przez 28 dni, dwa razy dziennie w dawce odpowiednio 1,666 MIU (125 mg) oraz 2 MIU. Po okresie tym następował *wash-out* trwający 72 h; po upływie tego czasu następowała zamiana schematu leczenia pomiędzy grupami (*cross-over*).

Tabela 5. Charakterystyka interwencji, którym poddawani byli pacjenci w badaniu COLO/DPI/02/05.

Badanie	I	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia	Komentarz
COLO/DPI/02/05 (II A)	CDPI	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	<ul style="list-style-type: none"> okres <i>wash-out</i> trwający 72 h okres <i>wash-out</i> 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>)[3] niedopuszczalne stosowanie leków rozszerzających oskrzela na 4 h przed pomiarem funkcji płuc [3] salbutamol dozwolony jako leczenie doraźne po podaniu kolistymetatu sodowego[3]
	CNEB	2 razy dziennie (każdego dnia) w dawce 2 MIU	droga wziewna, nebulizacja		

I-interwencja.MIU – million jednostek międzynarodowych (ang.*million international units*).

2.1.3. Skuteczność kliniczna

Biorąc pod uwagę dostępność danych w materiałach źródłowych, w ocenie skuteczności klinicznej przedstawiono dane dotyczące:

- zmiany wartości należnej FEV₁%;
- zmiany FVC;
- oceny jakości życia;
- oceny leczenia przez pacjenta oraz preferencji pacjenta.

2.1.3.1. Wartość należna FEV₁%

W badaniu COLO/DPI/02/05 analizowano należną wartość FEV₁% (iloraz wartości FEV₁ oraz FVC). Pomiarów dokonywano w *baseline* oraz po 4 tyg. leczenia. Dostępne dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Tabela 6. Różnica średnich zmian należnej wartości FEV₁% 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) ¹	p	GRADE
COLO/DPI/02/05	CDPI	16	bd	-3,01 (8,01)*	ns [2, 4]	średnia [^]
	CNEB	16	bd			

¹Istnieje 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.[^]Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych.ns– brak istotności statystycznej.

W badaniu COLO/DPI/02/05 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zmianie wartości należnej FEV₁% między porównywanymi ramionami terapeutycznymi po 4 tygodniach leczenia względem *baseline*. Wg autorów raportu EMA w grupie chorych <14 r.ż. obserwowano wyższe wartości przewidywane FEV₁% w porównaniu do grupy chorych >14 r.ż., zależność ta nie była jednakże widoczna porównując oba ramiona terapeutyczne po stratyfikacji względem wieku pacjentów [2].

2.1.3.2. 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 [2].

Tabela 7. Opis zmian parametru FVC w obu ramionach terapeutycznych (COLO/DPI/02/05) [2].

Badanie	Interwencja	Komentarz
COLO/DPI/02/05	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	

2.1.3.3. Jakość życia

W badaniu COLO/DPI/02/05 oceniano jakość życia pacjentów z CF 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 [2].

Tabela 8. Jakość życia pacjentów w obu ramionach terapeutycznych oceniana w skali CFQ (COLO/DPI/02/05) [2].

Badanie	Interwencja	Komentarz
COLO/DPI/02/05	CDPI	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. <u>W grupie pacjentów którym podawano kolistymetat sodowy w postaci suchego proszku do inhalacji wyraźnym wzrostem wartości cechowała się ocena obszaru związanego z leczeniem (<i>total treatment score</i>).</u>
	CNEB	W grupie dzieci leczonych kolistymetatem sodowym, gdzie CFQ został uzupełniony przez rodziców/opiekunów, <u>w grupie CDPI poprawie uległy takie obszary jakości życia jak: postrzeganie własnego ciała (<i>total body score</i>), ogólna ocena obszaru związanego z leczeniem (<i>total treatment score</i>), ogólna ocena</u>

Badanie	Interwencja	Komentarz
		obszaru związanego ze szkołą (<i>total school score</i>), ogólna ocena funkcji trawiennych (<i>total digestion score</i>). Z wyjątkiem ogólnej oceny obszaru związanego z masą ciała (<i>total weight score</i>), odnośnie którego w obu raminach zarejestrowano spadek, dla pozostałych obszarów nie odnotowano znaczących zmian w obu grupach terapeutycznych. W raporcie EMA nie zawarto informacji dotyczącej istotności statystycznej analizowanych wyników.

2.1.3.4. Ocena leczenia w opinii pacjenta (łatwość obsługi inhalatora)

W badaniu *COLO/DPI/02/05* oceniano stopień trudności aplikacji obu postaci kolistymetatu sodowego (CDPI vs CNEB), analizując dane pacjentów, dla których udało się pozyskać wyniki. Otrzymane wyniki opisowo przedstawiono w raporcie EMA [2].

Tabela 9. Ocena łatwości obsługi inhalatora (*COLO/DPI/02/05*) [2].

Badanie	Interwencja	Komentarz
<i>COLO/DPI/02/05</i>	CDPI (N=bd)	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.
	CNEB (N=bd)	Zależność ta była szczególnie widoczna w grupie młodszych pacjentów (<14 r.ż) – DPI jako łatwiejszy w obsłudze oceniło 75% pacjentów (<i>safety set</i>) i 100% pacjentów w analizie <i>per protocol</i> . Natomiast w grupie pacjentów >14 r.ż. DPI jako łatwiejszy w obsłudze oceniło 50% pacjentów (<i>safety set</i>) i 66,7% pacjentów w analizie <i>per protocol</i>

2.1.3.5. Preferencje pacjenta

W badaniu *COLO/DPI/02/05* jednym z analizowanych punktów końcowych była ocena preferencji pacjenta odnosząca się do stosowania kolistymetatu sodowego w postaci suchego proszku lub nebulizacji.

Tabela 10. Preferencje pacjentów odnośnie analizowanych interwencji (*COLO/DPI/02/05*).

Badanie	Interwencja	Komentarz
<i>COLO/DPI/02/05</i>	CDPI	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.
	CNEB	Autorzy posteru wnioskują, że kolistymetat sodowy podawany w postaci DPI jest bardziej preferowaną (<i>strong/slight preference</i>) przez pacjentów formą podania leku w porównaniu do nebulizacji.

2.1.4. Bezpieczeństwo

We włączonym badaniu klinicznym COLO/DPI/02/05 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 $\geq 5\%$).

Opublikowane wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania obu preparatów przedstawiono poniżej. 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).

2.1.4.1. Utrata z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

W badaniu COLO/DPI/02/05 analizowano częstość występowania utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych. Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Liczby i odsetki pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych dla porównania CDPI vs CNEB (COLO/DPI/02/05)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
COLO/DPI/02/05	CDPI	16	2 (12,5)	5,34 (0,35; 82,13)	-	średnia ¹
	CNEB	15	0 (0)			

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

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że częstość utraty pacjentów z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych była podobna w obu analizowanych grupach. Otrzymany wynik dla ilorazu szans nie wykazuje znamienności statystycznej.

2.1.4.2. Zgony

W analizowanym badaniu oceniano częstość występowania zgonów. Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Ocena częstości występowania zgonów; CDPI vs CNEB (COLO/DPI/02/05)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
COLO/DPI/02/05	CDPI	16	0 (0)	-1	-	średnia ²
	CNEB	15	0 (0)			

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

2.1.4.3. Zdarzenia niepożądane

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o analizę częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, poważnych zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zgonów, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych. Opublikowane w przeglądzie NHS [3] wyniki dotyczące wyżej wymienionych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. 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) [3]

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 ²
Poważne AEs, n (%)	7 (43,75)	1 (6,6)	10,89 (1,52; 78,25)	3 (2; 8)	średnia ²
Ciężkie AEs, n (%)	0 (0)	0 (0)	- ¹	-	średnia ²
AEs związane z leczeniem, n (%)	16 (100)	9 (60)	22,58 (1,54; 332,07)	3 (2; 7)	średnia ²
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (częstość ≥5%)					
Kaszel, n (%)	13 (81,3)	7 (46,7)	4,95 (1,28; 19,23)	3 (2; 13)	średnia ²
Podrażnienie gardła, n (%)	13 (81,3)	3 (20)	17,33 (3,90; 77,00)	2 (2; 3)	średnia ²
Mokry kaszel, n (%)	2 (12,5)	1 (6,7)	2,0 (0,24; 16,71)	-	średnia ²
Duszność, n (%)	3 (18,8)	4 (26,7)	0,63 (0,15; 2,63)	-	średnia ²
Ból jamy ustnej i gardła, n (%)	2 (12,5)	2 (13,3)	0,93 (0,16; 1,51)	-	średnia ²
Gorączka, n (%)	2 (12,5)	1 (6,7)	2,0 (0,24; 16,71)	-	średnia ²
Zaburzenia smaku, n (%)	14 (87,5)	3 (20)	28,0 (5,46; 143,53)	2 (2; 3)	średnia ²
Zaburzenia układu oddechowego, n (%)	16 (100)	7 (46,7)	37,40 (2,55; 549,58)	2 (2; 4)	średnia ²
Świszczący oddech, n (%)	7 (43,8)	5 (33,3)	1,56 (0,46; 5,28)	-	średnia ²
Dyskomfort w klatce piersiowej, n (%)	4 (25)	2 (13,3)	2,17 (0,45; 10,48)	-	średnia ²

Colobreathe® (kolistymetaz sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Zdarzenie niepożądane	Interwencja		OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	CDPI (N=16)	CNEB (N=15)			
Wymioty, n (%)	2 (12,0)	0 (0)	5,34 (0,35; 82,13)	-	średnia ²
Ból głowy, n (%)	1 (6,3)	2 (13,3)	0,43 (0,05, 3,62)	-	średnia ²

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

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 %).

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, iż spośród wymienionych w powyższej tabeli zdarzeń niepożądanych, 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 niepożądane ogółem. Analogicznie, leczenie 3 pacjentów może prowadzić do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku poważnego zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem lub kaszlu, natomiast dwóch – powoduje wystąpienie jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądane 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.

3. COLOBREATHE® VS TOBRAMYCYNA W NEBULIZACJI W LECZENIU ZAKAŻEŃ PŁUC WYWOŁANYCH PRZEZ *P. AERUGINOSA* U PACJENTÓW Z MUKOWISCYDOZĄ, W WIEKU ≥6 LAT – ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ (PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE)

3.1. Wyniki wyszukiwania

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno wieloośrodkowe, pierwotne badanie kliniczne 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*.

Wyniki badania *FREEDOM* zostały opublikowane w postaci pełnotekstowego artykułu (publikacja *Schuster et al. for the FreedomStudyGroup* z 2013 roku [1]), który włączono do analizy. Dodatkowo, wykorzystano dane głównie odnośnie bezpieczeństwa analizowanej terapii zawarte w raporcie HTA *National Institute for Health Research: 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* (publikacja *Tappenden 2013* [5]). Pozostałe źródła danych zamieszczono w tabeli 14. W przypadku odnalezienia abstraktów/posterów konferencyjnych do badania *FREEDOM*, nie wnoszących nowych danych zdecydowano o wyłączeniu ich z analizy zgodnie z kryterium „brak dodatkowych danych”.

W badaniu III fazy *FREEDOM* bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania:

kolistymetatu sodowego w postaci suchego proszku do inhalacji (Colobreathe, CDPI) podawanego w terapii ciągłej przez okres 24 tygodni w dawce: jedna kapsułka (1 662 500 j.m. kolistymetatu sodowego) dwa razy dziennie, z

tobramycyną w nebulizacji (TIS) podawaną (z użyciem nebulizatora PARI LC Plus z odpowiednio dobranym kompresorem) w trzech 28-dniowych cyklach terapeutycznych w dawce 300 mg/5 ml dwa razy dziennie, po których następował 28-dniowy okres bez leczenia (*off period*),

w populacji pacjentów z CF w wieku ≥6 lat, u których występuje przewlekłe zakażenie płuc wywołane przez *Pseudomonas aeruginosa*.

Próbę kliniczną *FREEDOM* prowadzono od marca 2003 roku do października 2007 roku w 66 ośrodkach CF w Europie. Eksperyment zaprojektowano z poprzedzającą randomizacją 16-tygodniową fazą *run-in*, w której wszyscy pacjenci musieli stosować tobramycynę w okresie pokrywającym co najmniej dwa 28-dniowe cykle on/off leczenia TIS, jako wcześniejsze leczenie lub przygotowanie do badania. Celem badania była porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa CDPI vs TIS w 6-miesięcznym (24 tygodnie) okresie leczenia i obserwacji. Poniżej przedstawiono tabelaryczną charakterystykę włączonego badania.

Tabela 14. Charakterystyka badania *FREEDOM* włączonego do analizy

Badanie	<i>FREEDOM (II A)</i>
Ocena w skali Jadad	3/5 [^]
Liczba ośrodków	66 ośrodków w Europie (z czego 5 ośrodków w Polsce)

Badanie	FREEDOM (II A)
typ badania	RCT (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTMiT)
randomizacja	Randomizacja centralna w stosunku 1:1 do dwóch grup interwencyjnych: CDPI vs TIS.
zaślepienie	Badanie typu <i>open-label</i> ; choć zaślepienie w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego
Metodyka	<p>Badanie zaprojektowano w metodyce <i>non-inferiority</i> umożliwiającej 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).</p> <p>hipoteza badawcza</p> <p>Wielkość próby wyznaczono na 162 pts w jednej grupie, by wykazać <i>non-inferiority</i> 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 <i>non-inferiority</i> nie będzie większa niż -3% przy założeniu, że terapia TIS jest o 6% lepsza od placebo.</p>
Oceniane punkty końcowe	<p><u>Skuteczność:</u></p> <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: zmiana FEV₁% wartości należnej</p> <p>Pozostałe/drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena funkcji płuc (zmiany FEV₁, FVC oraz FEF₂₅₋₇₅), • ocena zaostrzeń (liczba i odsetek pacjentów z zaostrzeniami i czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia); • dodatkowa antybiotykoterapia antypseudomonalna (liczba i odsetek stosujących dodatkową antybiotykoterapię i czas do zastosowania pierwszej dodatkowej antybiotykoterapii, czas trwania dodatkowej antybiotykoterapii); • <i>compliance</i>; • jakość życia (CFQ-R); • preferencja pacjenta; • ocena leczenia przez pacjenta (łatwość obsługi inhalatora); • oporność <i>P. aeruginosa</i> na antybiotyki (MIC₅₀, MIC₉₀) <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zgony, • przerwanie badania/leczenia; • zdarzenia niepożądane, • ciężkie zdarzenia niepożądane • zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem; • ocena mikrobiologiczna płwociny; • parametry fizjologiczne (masa ciała, BMI, wzrost); • parametry laboratoryjne
Utrata pacjentów z badania	<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"> • zdarzenia niepożądane: 18 (9,6%) vs 3 (1,6%), • brak skuteczności: 2 (1,1%) vs 1 (0,5%); • żądanie pacjenta: 9 (4,8%) vs 11 (5,7%);

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Badanie	FREEDOM (II A)
	<ul style="list-style-type: none"> • naruszenie protokołu: 1 (0,5%) vs 2 (1,0%); • inne: 2 (1,1%) vs 4 (2,1%).
Analiza ITT	Nie zachowana w analizie skuteczności, zachowana w analizie bezpieczeństwa za wyjątkiem*
Źródła finansowania	Forest Laboratories UK, Dartford.
Publikacje do badania/Inne źródła danych	Schuster 2013 [1] Tappenden 2013 [5] Raport EMA 2011 [4] Goldman 2012 [2] Goldman 2013 [3]

RCT – próba kliniczna z randomizacją; CDPI – Colobreathe suchy proszek do inhalacji; TIS – tobramycyna w nebulizacji; FEV₁ - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; FVC – natężona pojemność życiowa; FEF₂₅₋₇₅ – natężony przepływ wydechowy pomiędzy 25% a 75% FVC; CFQ-R – kwestionariusz oceny jakości życia (ang. *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*); MIC₅₀ i MIC₉₀ – minimalne stężenie hamujące antybiotyku potrzebne do inhibicji odpowiednio 50% i 90% danej hodowli; AE – zdarzenia niepożądane;

^Badanie uzyskało 3 na 5 punktów w skali Jadad, co oznacza, iż próbę cechuje umiarkowana wiarygodność, z uwagi na brak podwójnego zaślepienia próby; choć oceny funkcji płuc przeprowadzono z zaślepieniem;

*jeden pacjent z grupy CDPI przerwał badanie zaraz po procedurze randomizacji i nie otrzymał leczenia

Na podstawie oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi AOTMI^T w skali Jadad, badanie *FREEDOM* cechuje umiarkowana wiarygodność w zakresie efektywności klinicznej ocenianej terapii (badanie otrzymało 3 punkty na 5 możliwych – opisana i prawidłowo przeprowadzona randomizacja i dostępna dokładna informacja o utracie pacjentów z badania, choć brak zaślepienia - ocena parametrów funkcji płuc była przeprowadzona z zaślepieniem).

Próbę kliniczną *FREEDOM* przeprowadzono z randomizacją centralną 1:1 oraz bez zaślepienia (typu *open-label*). Z 396 pacjentów 16 pts nie spełniło kryteriów, więc 380 pts poddano losowemu doborowi do dwóch grup terapeutycznych (CDPI: 187 pts lub TIS: 193 pts) Centralny proces randomizacji zapewnił ukrycie kodu alokacji pacjentów do grup (ang. *allocation concealment*). Jak wiadomo ukrycie kodu przypisania zapobiega wystąpieniu błędu selekcji, ponieważ osoby dokonujące selekcji chorych na podstawie kryteriów włączenia nie mają możliwości przewidzenia, do jakiego leczenia zostanie przypisany pacjent, jeżeli zgodzi się na udział w badaniu.

Badanie zaprojektowano w metodyce *non-inferiority* umożliwiającej 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 dla tego parametru po 3 cyklach terapii (24-tygodnie, uwzględniając 4-tygodniowe okresy bez leczenia). Autorzy *FREEDOM* dołączyli opis kalkulacji próby odpowiedniej dla wykazania różnicy między analizowanymi grupami. 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. Wielkość próby w każdym z ramion została osiągnięta.

Choć badanie było przeprowadzone bez zaślepienia (typu *open-label*) autorzy zwracają uwagę, iż ocena pierwszorzędowego punktu końcowego była przeprowadzona przez niezależnych zaślepionych badaczy, którzy nie mieli dostępu do informacji odnośnie leczenia indywidualnego pacjenta.

W eksperymencie podano szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania oraz leczenia. Skala utraty pacjentów z badania była zrównoważona w porównywanych grupach CDPI vs TIS (odpowiednio: 17% vs 11%).

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowo przepływ pacjentów w badaniu *FREEDOM*.

Tabela 15. Przepływ pacjentów w badaniu *FREEDOM*

Populacje/zbiory danych do analizy statystycznej	FREEDOM (II A)	
	CDPI n (%)	TIS n (%)
Pacjenci rozlosowani do grup (ang. <i>randomized</i>)	187 (100)	193(100)
Pacjenci włączeni do analizy skuteczności klinicznej (ITT, PP)	ITT [^] : 183 (97,9*) PP: 141 (75,4*)	ITT [^] : 191 (99*)** PP: 157 (81,3*)
Pacjenci włączeni do analizy bezpieczeństwa (ang. <i>safety</i>)	186 ^{^^} (99,5*)	193 (100)
Pacjenci, którzy brali udział w badaniu do jego ukończenia (ang. <i>completed</i>)	155 (82,9*)	172 (89,1*)
Pacjenci, którzy przegrali udział w badaniu/leczeniu przed jego ukończeniem (ang. <i>withdrawn</i>)	32 (17,1*)	21 (10,9*)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

**Jeden pacjent przerwał badanie natychmiast po pomiarach wyjściowych, więc ostatecznie poddanych ocenie było 190 pts (ITT LOCF);

[^]Populacja ITT określona w badaniu nie jest prawdziwą populacją ITT, gdyż nie uwzględnia 4 pts zrandomizowanych do grupy CDPI i 2 pts do grupy TIS;

^{^^}Jeden pacjent (0,5%) spośród populacji ITT nie otrzymał żadnego leczenia i przerwał badanie zaraz po randomizacji (populacja safety jest więc prawie równa ITT)

W próbie klinicznej *FREEDOM 2013* autorzy analizowali wyniki dotyczące skuteczności dla populacji ITT (*intention-to-treat*) i PP (*per protocol*), jednak w analizie nie zachowano kryteriów ITT (analizowana populacja nie dotyczyła wszystkich pacjentów losowo przypisanych do dwóch grup terapeutycznych). Autorzy badania definiują populacje: *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). Populacja PP uwzględniała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy 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). Bezpieczeństwo terapii analizowano dla populacji *safety*, czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę analizowanego leczenia (186 pts vs 193 pts). Populacja *safety* jest prawie równa populacji ITT (poza 1 pt, który nie otrzymał żadnego leczenia i przerwał badanie zaraz po randomizacji).

Można stwierdzić, iż włączoną do analizy próbę kliniczną przeprowadzono na stosunkowo dużej populacji pacjentów (po ponad 180 pacjentów na grupę).

W niniejszej analizie w pierwszym rzędzie wykorzystywano wyniki zawarte w publikacji *Schuster 2013*, wszystkie dane zaczerpnięte z pozostałych źródeł podano celem uzupełnienia danych z publikacji głównej. W razie wykorzystania danych z źródeł dodatkowych do badania *FREEDOM* podano odnośniki do tychże źródeł.

3.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z próby klinicznej *FREEDOM*.

Tabela 16. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania *FREEDOM*

Badanie	FREEDOM (II A)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Chorzy na mukowiscydozę z <u>przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i></u>, definiowanym jako uzyskanie pozytywnego wyniku na obecność <i>P. aeruginosa</i> dla co najmniej 50% próbek płwociny (minimum 3) w okresie

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Badanie	FREEDOM (II A)
	12 miesięcy przed pierwszym dniem zastosowanego leczenia lub dla 2 próbek w okresie 6 miesięcy przed pierwszym dniem zastosowanego leczenia w badaniu;
	<ul style="list-style-type: none"> Stabilny stan kliniczny pacjenta, definiowany jako brak dowodu na występujące ostre zaostrzenie oddechowe w czasie wizyty <i>pre-run</i> oraz brak prawdopodobieństwa wystąpienia takiego zaostrzenia w dniu 1 wizyty (rozpoczęcie leczenia) w opinii lekarza; Wiek ≥ 6 r.ż.; FEV₁ wynoszące 25 – 75% wartości należnej; Pisemna zgoda na udział w badaniu*
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Obecność złożonej infekcji dróg oddechowych wywołanej <i>Burkholderia cepacia</i> ; Trwające zaostrzenie oskrzelowo-płucne (w oparciu o zmodyfikowaną definicję Fuchsa); Wrażliwość na jakikolwiek stosowany w badaniu antybiotyk (leczenie)

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

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z próby klinicznej zostały precyzyjnie określone. Do badania włączono chorych na mukowiscydozę z obecnym i udokumentowanym przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa* w wieku co najmniej 6 lat i więcej, u których występował stabilny stan kliniczny oraz parametr FEV1 wynosił 25 – 75% wartości należnej. Pacjenci musieli wyrazić pisemną zgodę na udział w badaniu, a w przypadku dzieci <18 r.ż. pisemną zgodę wydawali opiekuni.

Z badania wykluczano pacjentów, u których wystąpiła złożona infekcja dróg oddechowych wywołana przez *Burkholderia cepacia*, u których trwało zaostrzenie oskrzelowo-płucne lub wystąpiła wrażliwość na jakikolwiek stosowany w badaniu antybiotyk.

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania FREEDOM

Cecha populacji/parametr	FREEDOM (II A)	
	CDPI	TIS
Liczebność, N	183*	191*
Wiek, średnia w latach (SD) [zakres]	21,3 (9,72) [6 – 55]	20,9 (9,30) [6 – 56]
Płeć, n (%)	męska	103 (56,3)
	żeńską	80 (43,7)
Masa ciała, średnia w kg (SD)	ogółem	49,37 (15,501)
	6 – 12 lat	24,35 (6,096)
	13 – 17 lat	44,63 (9,194)
	≥18 lat	Bd
BMI,	ogółem	18,67 (3,396)
		18,46 (3,584)

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Cecha populacji/parametr	FREEDOM (II A)		
	CDPI	TIS	
średnia w kg/m ² (SD)	6 – 12 lat	14,42 (1,786)	14,99 (3,814)
	13 – 17 lat	17,42 (2,576)	16,80 (2,465)
	≥18 lat	Bd	Bd
Procentowa wartość należna FEV ₁ <50%, n (%)	82 [^] (44,8)	95 [^] (49,7)	
	ogółem	49,14 (14,895)	50,80 (6,336)
Procent wartości należnej FEV ₁ , średnia w % (SD)	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)	

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); FEV₁ – natężona pojemność wydechowa jednosekundowa. *Dane w badaniu przedstawiono dla tzw. populacji ITT określonej przez autorów próby (nie zachowana ITT). [^]Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższej charakterystyki osób włączonych do badania *FREEDOM* można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanych grupach interwencyjnych były do siebie zbliżone pod względem ocenianych cech demograficznych, jak i klinicznych. Do grup włączono pacjentów w wieku średnio 21 lat (od 6 do 55-56 lat) ze średnią masą ciała około 49 kg. W obu grupach włączono więcej mężczyzn niż kobiet (odpowiednio 53 – 56% vs 44 – 47%). Odsetek pacjentów, u których procentowa wartość należna FEV₁ była mniejsza niż 50% wynosił ok. 45% w grupie CDPI i ok. 50% w grupie TIS i nie był znacząco różny. Średni FEV₁% wartości należnej wynosił 49 – 51%. Średni czas od diagnozy choroby wynosił 17,1 do 17,5 lat.

3.1.2. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji (CDPI vs TIS) zastosowanych w badaniu *FREEDOM*.

Tabela 18. Charakterystyka interwencji (*FREEDOM*)

Badanie	Interw.	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia
<i>FREEDOM</i> (II A)	CDPI	jedna kapsułka (1 662 500 j.m. kolistymetatu sodowego) 2 razy/d (terapia ciągła)	wziewnie (suchy proszek do inhalacji)*	24 tygodnie
	TIS	300 mg/5 ml tobramycyny 2 razy/d (trzy 28-dniowe cykle) ^{^^}	wziewnie (nebulizacja) [^]	

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 następowal 28-dniowy okres bez leczenia (*off period*).

Przed randomizacją wszyscy pacjenci byli poddani co najmniej dwóm 28-dniowym cyklom TIS (z 28-dniowymi okresami bez leczenia po każdym cyklu).

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Rozpoczęcie leczenia po randomizacji

Pacjenci losowo przydzieleni do grupy CDPI (Colobreathe suchy proszek do inhalacji) stosowali produkt leczniczy Colobreathe® z użyciem inhalatora Turbospin® w terapii ciągłej przez okres 24 tygodni w dawce 1 662 500 j.m. kolistymetatu sodowego (1 kapsułka) dwa razy dziennie. Natomiast pacjenci przydzieleni do grupy TIS (tobramycyna w nebulizacji) stosowali w terapii cyklicznej w trzech 28-dniowych cyklach po 300 mg/5 ml tobramycyny dwa razy dziennie w postaci nebulizacji przy użyciu nebulizatora PARI LC Plus z odpowiednim kompresorem, przy czym po każdym cyklu następował 28-dniowy okres bez leczenia (*off-period*).

Choć obie interwencje były podawane wziewnie, CDPI nie wymagało zasilania elektrycznego, gdyż lek był podawany przy użyciu łatwego w obsłudze i wygodnego inhalatora Turbospin®. Tobramycyna (TIS) wymagała dłuższego czasu administracji leku z użyciem nebulizatora PARI LC Plus, który musiał być utrzymywany w warunkach sterylnych.

W analizowanym badaniu czas trwania leczenia i obserwacji wynosił 24 tygodnie (6 miesięcy). W badaniu standardowa opieka zdrowotna pacjenta była utrzymana, lecz stosowanie dodatkowego antypseudomonalnego leczenia *ad hoc* nie było dozwolone, za wyjątkiem leczenia zaostrzeń oddechowych w długookresowej profilaktyce z przewlekłym leczeniem doustnym np. cyprofloksacyną lub zaplanowanymi wcześniej cyklami wybranej terapii doustnej lub dożylniej. Nie dozwolone było również stosowanie krótkodziałających wziewnych leków rozszerzających oskrzela w okresie 2 godzin przed badaniem czynności płuc.

3.1.3. Skuteczność kliniczna

W analizowanym eksperymencie *FREEDOM* skuteczność kliniczną porównywanych interwencji analizowano w oparciu o poniższe punkty końcowe:

Pierwszorzędowy punkt końcowy:

- **Wartość należna FEV₁% (zmiana FEV₁% wn.)**

Pozostałe/drugorzędowe punkty końcowe:

- ocena funkcji płuc (FVC oraz FEF₂₅₋₇₅),
- ocena zaostrzeń (liczba i odsetek pacjentów z zaostrzeniami i czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia);
- dodatkowa antybiotykoterapia antypseudomonalna (liczba i odsetek stosujących dodatkową antybiotykoterapię i czas do zastosowania pierwszej dodatkowej antybiotykoterapii, czas trwania dodatkowej antybiotykoterapii);
- stopień dyscypliny terapeutycznej (*compliance*);
- jakość życia (CFQ-R);
- preferencja pacjenta;
- ocena leczenia w opinii pacjenta (łatwość obsługi inhalatora);
- oporność *P aeruginosa* na antybiotyki (MIC₅₀, MIC₉₀)

Decyzję o uznaniu ww. parametrów za punkty końcowe, które zostaną poddane ocenie, podjęto w oparciu o odnalezione doniesienia literaturowe, opinię eksperta medycznego oraz w związku z faktem, iż w badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii.

Definicje analizowanych w badaniu punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Tabela 19. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej ; CDPI vs TIS (FREEDOM)

FREEDOM (II A)		
Punkt końcowy	Definicja/Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Ocena funkcji płuc*		
wartość należna FEV1%	Średnia zmiana odsetka wartości należnej FEV ₁ (objętości powietrza wydmuchniętej w czasie 1 s) w 24 tygodniu względem wartości wyjściowej; obliczona przez autorów badania przy zastosowaniu transformacji logarytmicznej	Średnia zmiana (SD z log); skorygowana różnica średnich zmian (95% CI)^; p
FVC	Średnia FVC (największa objętość powietrza wydmuchnięta przy maksymalnym wysiłku wydechowym po uprzednim możliwie największym wdechu) oceniana na wyjściu i w 24 tygodniu w litrach; skorygowana różnica średnich zmian między grupami obliczona przez autorów próby^	Średnia (SD); skorygowana różnica średnich zmian (95% CI)^;
FEF₂₅₋₇₅	Średni FEF ₂₅₋₇₅ (objętość powietrza wydmuchnięta w czasie 1 s) oceniany na wyjściu i w 24 tygodniu w litrach; skorygowana różnica średnich zmian między grupami obliczona przez autorów próby^	
Ocena zaostrzeń		
Zaostrzenia zdefiniowano w badaniu jako:		
<ul style="list-style-type: none"> • zgodne z protokołem (<i>protocol defined</i>) – jeśli obecne co najmniej 4 z objawów zdefiniowanych w protokole; • niezgodne z protokołem – jeśli obecne mniej niż 4 z objawów zdefiniowanych w protokole 		
Pacjenci z zaostrzeniami	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie (<i>protocol defined, non-protocol defined, ogółem</i>) w okresie 24 tygodni	n (%), OR (95% CI)
Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia	Średni czas w dniach do wystąpienia pierwszego zaostrzenia w okresie obserwacji równym 24 tygodni w populacji pacjentów z zaostrzeniami	Średnia (SD); różnica średnich końcowych (95% CI)
Dodatkowa antybiotykoterapia antypseudomonalna		
Pacjenci stosujący dodatkową antybiotykoterapię	Liczba i odsetek pacjentów, którzy stosowali dodatkową antybiotykoterapię związaną z obecnością zaostrzenia w okresie 24 tygodni	n (%), OR (95% CI)
Czas do pierwszego zastosowania dodatkowej antybiotykoterapii	Średni czas w dniach do zastosowania dodatkowej antybiotykoterapii w okresie obserwacji 24 tygodnie; hazard względny zastosowania dodatkowej antybiotykoterapii	średnia (SD); HR (95% CI); p
Czas trwania dodatkowej antybiotykoterapii	Średni czas trwania dodatkowej antybiotykoterapii w dniach w okresie obserwacji równym 24 tygodnie	Średnia (SD)
Oporność <i>P. aeruginosa</i> na antybiotyki		

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

FREEDOM (II A)		
Punkt końcowy	Definicja/Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
MIC ₅₀ , MIC ₉₀	Średnia wartość minimalnego stężenia hamującego (MIC, ang. <i>minimum inhibitory concentration</i>) dla kolistyny i tobramycyny w izolatach z obu grup w mg/l na wyjściu oraz w 4, 16, 20 i 24 tygodniu. Przyjęte wartości graniczne wystąpienia wrażliwości i oporności dla kolistyny wynoszą ≤4 mg/l (wrażliwe) i >4 mg/l (oporne), a dla tobramycyny ≤2 mg/l (wrażliwe) i ≥8 mg/l (oporne). Obliczano MIC niezbędne do zahamowania 50% i 90% kultury danej próbki (MIC ₅₀ i MIC ₉₀).	Opisowo; odsetek opornych na kolistynę izolatów
Inne parametry		
Compliance	Liczba i odsetek pacjentów, którzy przyjęli (przestrzegali) >75% dawek zaleconego leczenia (pacjenci z <i>compliance</i> >75% dawek)	n (%); OR (95%)
Jakość życia wg CFQ-R	<p>Jakość życia pacjentów oceniana na podstawie kwestionariusza CFQ-R (ang. <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i>). Istnieją trzy zmodyfikowane wersje kwestionariusza w US:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>CFQ Teen/Adult</i> (dla pacjentów w wieku od 14 lat) – wypełniany przez młodzież/dorosłych (ocena przez pacjenta); • <i>CFQ Parent</i> (stosowany w połączeniu z kwestionariuszem dla dzieci) – wypełniany przez rodzica (ocena rodzica); • <i>CFQ Child</i> (dla pacjentów w wieku od 6 do 13 lat) – dostępny w dwóch różnych formach: poprzez osobę przeprowadzającą wywiad lub dla dzieci w wieku od 12 do 13 lat (ocena przez pacjenta). <p>Kwestionariusz składa się z 44 pozycji określających 9 domen jakości życia: funkcjonowanie fizyczne (<i>physical</i>), witalność (<i>vitality</i>), funkcjonowanie emocjonalne (<i>emotion</i>), zaburzenia odżywiania (<i>eating</i>), obciążenie terapią (<i>treatment burden</i>), ocena stanu własnego zdrowia (<i>health perceptions</i>), funkcjonowanie społeczne (<i>social</i>), wyobrażenie własnego ciała (<i>body image</i>), pełnienie powierzchniowych ról/funkcji (<i>role</i>), oraz dodatkowo 3 skali określających nasilenie objawów w zakresie: zmian masy ciała (<i>weight</i>), objawów płucnych (<i>respiratory</i>) oraz zaburzeń ze strony układu pokarmowego (<i>digestion</i>). Każda z domen jest punktowana w skali od 1 do 100 (im wyższa punktacja, tym mniejszy stopień oddziaływania choroby na jakość życia pacjenta).</p>	Skorygowane średnia zmiana; różnica średnich zmian, p; Dla niektórych ocen podane z 95% CI
Preferencje pacjenta	Liczba i odsetek pacjentów, którzy w grupie CDPI preferowali leczenie CDPI w porównaniu z leczeniem TIS stosowanym przed randomizacją	n (%); OR (95%)
Ocena leczenia w opinii pacjenta (łatwość obsługi inhalatora)	Liczba i odsetek pacjentów, którzy ocenili terapie jako bardzo łatwą, łatwą, ani łatwą ani trudną, trudną i bardzo trudną w użyciu z uwzględnieniem pacjentów, u których brak oceny	n (%); OR (95%)

FEV₁ – natężona pojemność wydechowa jednosekundowa; FVC – natężona pojemność życiowa; FEF₂₅₋₇₅ – natężony przepływ wydechowy pomiędzy 25% i 75% FVC.*w ocenie wszystkich parametrów funkcji płuc zastosowano korektę Knudsona.^Skorygowana różnica CDPI-TIS przy użyciu formuły (Mx(ratio-1)), gdzie M jest nieskorygowaną średnią geometryczną w grupie TIS.

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Ocena funkcji płuc była dokonywana przez lekarzy doświadczonych w badaniach funkcji płuc, którzy byli zaślepieni względem leczenia stosowanego przez pacjentów. Wszystkie punkty końcowe były oceniane w 24-tygodniowym okresie leczenia i obserwacji.

Analiza skuteczności była przeprowadzona na populacji ITT LOCF określonej przez autorów badania, która jednak nie była rzeczywistą populacją ITT (*intention-to treat*), czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji. 4 pts w grupie CDPI i 2 pts w grupie TIS nie było uwzględnionych w analizie ITT LOCF zdefiniowanej przez autorów badania. Przedstawiono również dostępne wyniki dla populacji ITT *completers* (pacjenci, którzy dodatkowo mieli ocenę w 24 tygodniu badania – ukończyli badanie) oraz dla populacji PP (*per-protocol*): LOCF i *completers*.

Wyniki (różnice) oszacowane przez autorów badań zaznaczano odpowiednim indeksem i komentarzem; brak indeksu/komentarza przy wyniku (różnicy) oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie dostępnych danych.

3.1.3.1. Ocena funkcji płuc

3.1.3.1.1. Wartość należna FEV1%

W badaniu *FREEDOM* jako pierwszorzędowy punkt końcowy analizowano zmianę odsetka wartości należnej FEV1 (zmianę FEV1% w.n.) w 24 tygodniu względem wartości wyjściowej w metodyce *non-inferiority*. Autorzy badania przeprowadzili analizę danych w oparciu o transformację logarytmiczną, z uwagi na fakt, iż dane eksperymentalne nie odzwierciedlały rozkładu normalnego. Przedstawiono również wyniki dla 4-tygodniowego okresu obserwacji.

Dostępne wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Zmiana odsetka wartości należnej FEV₁ (FEV₁% w.n.) w 24 tyg. względem wartości wyjściowej dla porównania CDPI vs TIS; dane przetransformowane logarytmicznie (analiza ANCOVA); populacja ITT i PP (*FREEDOM*)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SD z log) FEV ₁ % w.n. [^]	Skorygowana różnica średnich zmian w %, (95% CI) ^{^^}	GRADE
ITT LOCF					
<i>FREEDOM (II A)</i>	CDPI	183	0,964 (0,1994)	-0,97 (-2,74; 0,86)	wysoka
	TIS	190	0,986 (0,1898)		
ITT <i>completers</i>					
<i>FREEDOM (II A)</i>	CDPI	153	0,988 (0,1916)	-0,29 (-2,21; 1,71)	wysoka
	TIS	171	0,993 (0,1913)		
PP LOCF					
<i>FREEDOM (II A)</i>	CDPI	141	0,974 (0,2040)	-1,10 (-3,07; 0,96)	wysoka
	TIS	157	0,997 (0,1957)		
PP <i>completers</i>					

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SD z log) FEV ₁ % w.n. [^]		Skorygowana różnica średnich zmian w %, (95% CI) ^{^^}	GRADE
			T0	Tk		
FREEDOM (II A)	CDPI	120	0,997	(0,1992)	-0,56 (-2,70; 1,70)	wysoka
	TIS	141	1,005	(0,1967)		

[^]Dane obliczone przez autorów badania;

^{^^}Skorygowana różnica średnich zmian otrzymana przez autorów badania przy użyciu formuły (Mx(ratio-1)), gdzie M jest niekorygowaną średnią geometryczną TIS;

W badaniu *FREEDOM* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi ramionami terapeutycznymi CDPI vs TIS w zmianie wartości należnej FEV₁% w 24 tygodniu względem wartości wyjściowej. Obliczona przez autorów badania skorygowana różnica średnich zmian pomiędzy grupami wyniosła -0,97% (95% CI: -2,74; 0,86) dla populacji ITT LOCF oraz -0,29 (95% CI: -2,21; 1,71) dla populacji ITT *completers*. Dolna granica przedziału ufności <3%, co potwierdza iż analizowana terapia CDPI jest nie gorsza od terapii TIS (spełnienie *non-inferiority*). W populacji PP skorygowana różnica średnich zmian FEV₁% wynosi -1,1 (95% CI: -3,07; 0,96) dla LOCF oraz -0,56 (95% CI: -2,70; 1,70) dla *completers*. Autorzy dodatkowo potwierdzili, iż podczas regularnej kontroli zmienności FEV₁ odchylenie standardowe analizowanego parametru leży w granicy 13% (nie przekracza zdefiniowanej *a priori* granicy 16%) co odzwierciedla zgodność z rygorystycznymi kryteriami włączenia.

Poniżej wyniki dla 4-tygodniowego okresu obserwacji obliczone na podstawie danych zaczerpniętych z przeglądu *Tappenden 2013* [5] na potrzeby analizy dla porównania pośredniego CDPI vs CNEB.

Tabela 21. Średnia, średnia zmiana wraz z obliczoną różnicą średnich zmian odsetka wartości należnej FEV₁ (FEV₁% w.n.) w 4 tyg. (Tk) względem *baseline* (T0) dla porównania CDPI vs TIS; populacja ITT LOCF (*FREEDOM*)

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD) FEV ₁ % w.n. [^]		Średnia zmiana (SD)*	Różnica średnich zmian w %, (95% CI)	GRADE
			T0	Tk			
FREEDOM (II A)	CDPI	172	51,76 (13,93*)**	52,60 (15,87*)	0,84 (17,70)#	-1,43 (-5,18; 2,32)	wysoka
	TIS	187	50,82 (13,68*)^^	53,09 (17,30*)	2,27 (18,56)##		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.**Dane wyjściowe dla liczby pacjentów równej 183.[^]Dane zaczerpnięte z przeglądu HTA NHS (*Tappenden 2013*) [5].^{^^}Dane wyjściowe dla liczby pacjentów równej 191.

#W badaniu nie raportowano informacji dotyczącej SD zmiany średniej FEV₁% w.n. między końcem a początkiem obserwacji, wobec tego SD tej zmiany oszacowano w oparciu o współczynnik korelacji (ρ) między parametrem na początku i na końcu okresu obserwacji wg metodologii opisanej w [6]. Założono przy tym ρ=0,3 oznaczające istnienie niewielkiej pozytywnej korelacji (podejście konserwatywne) [12]. Jednocześnie sprawdzono, że przyjęcie innej wartości współczynnika korelacji ρ nie zmieni interpretacji ostatecznego wyniku analizy; ##Na podstawie testowanego współczynnika korelacji przy ρ=0,5 następuje zmiana interpretacji wyniku (wystąpienie istotności), ale sprawdzono, że przyjęcie SD dla innej wartości współczynnika korelacji ρ nie zmieni interpretacji ostatecznego wyniku analizy porównania pośredniego, zatem przyjęto założenie ρ=0,3 (podejście konserwatywne).

Na podstawie obliczeń przedstawionych w powyższej tabeli otrzymana różnica średnich zmian FEV₁% w.n. dla porównania CDPI vs TIS wynosi -1,43 (95% CI: -5,18; 2,32) i nie wykazuje znamienności statystycznej w 4-tygodniowym okresie obserwacji.

3.1.3.1.2. FVC

Autorzy badania przedstawiają wyniki dla natężonej pojemności życiowej (FVC) jako średnie wraz z SD podane w litrach dla okresów na wyjściu i w 24 tygodniu badania oraz obliczone skorygowane różnice średnich zmian FVC w 24 tygodniu względem wartości wyjściowej pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Poniżej zestawiono szczegółowe dane odnośnie analizowanego punktu końcowego.

Tabela 22. Średnia wraz z obliczoną przez autorów skorygowaną różnicą średnich zmian FVC w 24 tyg. (Tk) względem baseline (T0) dla porównania CDPI vs TIS; populacja ITT i PP LOCF (FREEDOM)

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD) FVC w litrach		Skorygowana różnica średnich zmian FVC w litrach (95% CI) [^]	P [^]	GRADE
			T0	Tk			
ITT LOCF							
FREEDOM (II A)	CDPI	183	2,52 (1,044)	2,51 (1,034)	0,01 (-0,09; 0,10)	0,886	wysoka
	TIS	191	2,49 (0,973)	2,51 (0,999)			
PP LOCF							
FREEDOM (II A)	CDPI	141	2,46 (1,043)	2,46 (1,007)	-0,02 (-0,12; 0,08)	0,697	wysoka
	TIS	157	2,46 (0,980)	2,50 (1,014)			

[^]Dane obliczone przez autorów badania.

Obliczone przez autorów próby klinicznej *FREEDOM* skorygowane różnice średnich zmian FVC w 24 tygodniu względem wartości wyjściowych dla porównania CDPI vs TIS nie wykazały znamienności statystycznej zarówno w populacji ITT (p=0,886), jak i populacji PP (p=0,697). Zatem obie analizowane interwencje są porównywalne względem oceny funkcji płuc w postaci FVC analizowanej w 24-tygodniowym okresie obserwacji.

3.1.3.1.3. FEF₂₅₋₇₅

Autorzy badania przedstawiają również wyniki dla natężonego przepływu wydechowego pomiędzy 25% i 75% wartości FVC (FEF₂₅₋₇₅) w postaci średnich wraz z SD podanymi w litrach dla okresów na wyjściu i w 24 tygodniu badania oraz obliczone skorygowane różnice średnich zmian FEF₂₅₋₇₅ w 24 tygodniu względem wartości wyjściowej pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

Poniżej zestawiono szczegółowe dane odnośnie analizowanego punktu końcowego.

Tabela 23. Średnia wraz z obliczoną przez autorów skorygowaną różnicą średnich zmian FEF₂₅₋₇₅ w 24 tyg. (Tk) względem baseline (T0) dla porównania CDPI vs TIS; populacja ITT i PP LOCF (FREEDOM)

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD) FEF ₂₅₋₇₅ w litrach		Skorygowana różnica średnich zmian FEF ₂₅₋₇₅ w litrach/s (95% CI) [^]	P [^]	GRADE
			T0	Tk			
ITT LOCF							
FREEDOM (II A)	CDPI	183	1,23 (0,851)	1,14 (0,785)	-0,12 (-0,23; -0,01)	0,038	wysoka
	TIS	191	1,12 (0,719)	1,20 (0,838)			
PP LOCF							
FREEDOM (II A)	CDPI	141	1,20 (0,877)	1,12 (0,799)	-0,12 (-0,26; 0,01)	0,063	wysoka
	TIS	157	1,08 (0,687)	1,16 (0,819)			

[^]Dane obliczone przez autorów badania.

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Obliczone przez autorów eksperymentu *FREEDOM* skorygowane różnice średnich zmian FEF₂₅₋₇₅ w 24 tygodniu względem wartości wyjściowych dla porównania CDPI vs TIS nie wykazały znamienności statystycznej w populacji PP (p=0,063). Choć otrzymano wynik istotny statystycznie na korzyść TIS dla populacji ITT (p=0,038), wynik ten jest bliski wartości granicznej istotności. Skorygowana różnica średnich zmian pomiędzy grupą stosującą CDPI a grupą komparatora TIS dla analizowanego parametru wyniosła -0,12 (95% CI: -0,23; -0,01).

3.1.3.2. Ocena zaostrzeń

3.1.3.2.1. Pacjenci z zaostrzeniami

W eksperymencie *FREEDOM* w analizowanych grupach pacjentów CDPI (n=183) i TIS (n=191) oceniano wystąpienie zaostrzeń: zdefiniowanych protokołem (*protocol defined*) – gdzie obecne były co najmniej 4 z objawów przedstawionych w protokole badania, wystąpienie zaostrzeń nie zdefiniowanych protokołem (*non-protocol defined*) – gdzie obecnych było mniej niż 4 objawy sprecyzowane w protokole badania, oraz wystąpienie zaostrzeń ogółem w 24-tygodniowym okresie obserwacji.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące liczby i odsetków pacjentów, u których wystąpiły ww. zaostrzenia.

Tabela 24. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zaostrzenia w 24 tyg. okresie obserwacji; CDPI vs TIS (*FREEDOM*)

Badanie	Interwencja	n	n (%)	OR (95% CI)	GRADE
<i>Protocol defined</i>					
FREEDOM (II A)	CDPI	183	57 (31,15*)	1,28 (0,81; 2,00)	wysoka
	TIS	191	50 (26,18*)		
<i>Non-protocol defined</i>					
FREEDOM (II A)	CDPI	183	22 (12,02*)	0,68 (0,38; 1,22)	wysoka
	TIS	191	32 (16,75*)		
Ogółem					
FREEDOM (II A)	CDPI	183	69 (37,70*)	0,94 (0,62; 1,42)	wysoka
	TIS	191	75 (39,27*)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

Zarówno względem wystąpienia zdefiniowanych powyżej zaostrzeń, jak i wystąpienia zaostrzeń ogółem nie odnotowano różnic znamiennych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami CDPI vs TIS. Widać jednakże, iż u większego odsetka pacjentów z grupy CDPI wystąpiły zdefiniowane protokołem zaostrzenia, natomiast u mniejszego odsetka w tej grupie wystąpiły nie zdefiniowane protokołem zaostrzenia, a także zaostrzenia ogółem w porównaniu do grupy stosującej tobramycynę w nebulizacji. Obliczone ilorazy szans nie wykazały istotności statystycznej.

3.1.3.2.2. Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia

W badaniu *FREEDOM* oceniano również czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia (ogółem, zdefiniowanego i niezdefiniowanego protokołem) w grupach CDPI vs TIS w okresie obserwacji równym 24 tygodni. Szczegółowe dane zaprezentowano w tabeli poniżej wraz z obliczonymi różnicami średnich zmian czasu podanego w dniach.

Tabela 25. Średni czas (SD) w dniach do wystąpienia pierwszego zaostrzenia w 24 tyg. okresie obserwacji u pacjentów z zaostrzeniami wraz z obliczoną różnicą średnich końcowych; CDPI vs TIS (*FREEDOM*)

Badanie	Interwencja	n	Średni czas (SD) w dniach	Różnica średnich końcowych czasów (95% CI) w dniach	GRADE
Protocol defined					
<i>FREEDOM</i> (II A)	CDPI	57	66,09 (47,907)	6,21 (-11,70; 24,12)	wysoka
	TIS	50	59,88 (46,473)		
Non-protocol defined					
<i>FREEDOM</i> (II A)	CDPI	22	83,32 (53,567)	16,26 (-10,72; 43,24)	wysoka
	TIS	32	67,06 (43,452)		
Ogółem					
<i>FREEDOM</i> (II A)	CDPI	69	63,70 (46,603)	4,31 (-10,44; 19,06)	wysoka
	TIS	75	59,39 (43,457)		

Największe odnotowane różnice w czasie do wystąpienia pierwszego zaostrzenia odnotowano dla niezdefiniowanych protokołem zaostrzeń, gdzie analizowany średni czas był dłuższy w grupie CDPI w porównaniu do grupy TIS (83 dni vs 67 dni). Również w ocenie zaostrzeń zdefiniowanych protokołem, oraz zaostrzeń ogółem średni czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia był krótszy w grupie stosujących TIS. Obliczone różnice średnich końcowych czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia w populacji pacjentów z zaostrzeniami nie wykazały znamienności statystycznej.

3.1.3.3. Dodatkowa antybiotykoterapia antypseudomonalna

3.1.3.3.1. Pacjenci stosujący dodatkową antybiotykoterapię

W analizowanym badaniu oceniano liczbę i odsetek pacjentów, którzy zastosowali dodatkową antybiotykoterapię, co jest związane z wystąpieniem zaostrzeń u tych pacjentów w 24-tygodniowym okresie obserwacji.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące liczby i odsetków pacjentów, u których zastosowano dodatkową antybiotykoterapię.

Tabela 26. Liczby i odsetki pacjentów, u których zastosowano dodatkową antybiotykoterapię w 24 tyg. okresie obserwacji; CDPI vs TIS (FREEDOM)

Badanie	Interwencja	n	n (%)	OR (95% CI)	GRADE
FREEDOM (II A)	CDPI	183	92 (50,27*)	1,28 (0,81; 2,00)	wysoka
	TIS	191	96 (50,26*)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zarówno w grupie analizowanej interwencji jak i komparatora podobny odsetek pacjentów zastosował dodatkową antybiotykoterapię związaną z wystąpieniem zaostrzeń w 24 tygodniowym okresie obserwacji (ok. 50%). Obliczony iloraz szans zastosowania dodatkowej antybiotykoterapii wynosi 1,28 (95% CI: 0,81; 2,00) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

3.1.3.3.2. Czas do zastosowania pierwszej dodatkowej antybiotykoterapii

W badaniu *FREEDOM* autorzy przedstawili dane odnośnie czasu do zastosowania pierwszej dodatkowej antybiotykoterapii antypseudomonalnej w postaci hazardu względnego (HR (95% CI)), p oraz średniego czasu w dniach do zastosowania tej terapii w odpowiednich grupach CDPI vs TIS.

Poniżej w tabeli zebrano wszystkie dane dotyczące analizowanego punktu końcowego.

Tabela 27. Średni czas (SD) w dniach do zastosowania pierwszej dodatkowej antybiotykoterapii w 24 tyg. okresie obserwacji wraz z hazardem względnym i p; CDPI vs TIS (FREEDOM)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	Średni czas (SD) w dniach	HR (95% CI)^	p^	GRADE
FREEDOM (II A)	CDPI	183	92 (50,3*)	55,28 (43,20)	0,87 (0,65; 1,16)	0,35	wysoka
	TIS	191	96 (50,3*)	51,79 (41,87)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.^Obliczony przez autorów badania.

Na podstawie powyższych wyników obliczony przez autorów próby klinicznej hazard względny zastosowania dodatkowej antybiotykoterapii wynosi 0,87 (95% CI: 0,65; 1,16). Wynik ten nie jest znamienny statystycznie ($p=0,35$) i świadczy o porównywalnej skuteczności analizowanych grup terapeutycznych. Analizując wyniki dla średniego czasu do zastosowania pierwszej dodatkowej antybiotykoterapii antypseudomonalnej widoczne jest nieznaczne wydłużenie tego czasu w grupie analizowanej interwencji (CDPI: 55,3 dni), w porównaniu do komparatora (TIS: 51,8 dni), świadczące o nieznacznie lepszym efekcie dla grupy stosującej CDPI. Wyniki te zostały również potwierdzone w analizie przeprowadzonej przez autorów dla populacji PP.

3.1.3.3.3. Czas trwania dodatkowej antybiotykoterapii

Autorzy *FREEDOM* również przedstawili wyniki odnośnie czasu trwania dodatkowej antybiotykoterapii w grupach CDPI vs TIS w dniach z uwzględnieniem ogólnej liczby zastosowanych dodatkowych terapii. W grupie CDPI odnotowano ogółem 269 przypadków zastosowania dodatkowej antybiotykoterapii antypseudomonalnej, podczas gdy w grupie TIS odnotowano nieznacznie więcej takich przypadków (277). Poniżej zebrano szczegółowe wyniki odnośnie średniego czasu trwania dodatkowej antybiotykoterapii ogółem.

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Tabela 28. Średni czas trwania dodatkowej antybiotykoterapii (SD) w dniach wraz z obliczoną różnicą średnich końcowych w 24 tyg. okresie obserwacji; CDPI vs TIS (FREEDOM)

Badanie	Interwencja	n	Liczba zdarzeń	Średni czas (SD) w dniach	Różnica średnich końcowych (95% CI)	GRADE
FREEDOM (II A)	CDPI	183	269	13,6 (5,44)	-0,80 (-2,10; 0,50)	wysoka
	TIS	191	277	14,4 (7,32)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Na podstawie powyższej tabeli widać, iż średni czas trwania dodatkowej antybiotykoterapii w grupie CDPI jest nieco krótszy (o 0,8 dnia) w porównaniu do grupy stosującej terapię tobramycyną w nebulizacji. Otrzymany wynik nie jest istotny statystycznie.

3.1.3.4. Ocena oporności *P. aeruginosa* na antybiotykoterapię

Autorzy eksperymentu FREEDOM przedstawiają dane mikrobiologiczne dotyczące oceny oporności *Pseudomonas aeruginosa* na stosowaną antybiotykoterapię. Wyniki prezentowane są jako minimalne stężenia hamujące (MIC, ang. *minimum inhibitory concentration*) niezbędne do zahamowania 50% i 90% kultury danej próbki (MIC₅₀ i MIC₉₀). Autorzy definiują wartości graniczne wystąpienia wrażliwości i oporności, które dla kolistyny wynoszą ≤4 mg/l (wrażliwe) i >4 mg/l (oporne) oraz dla tobramycyny ≤2 mg/l (wrażliwe) i ≥8 mg/l (oporne). Pomiar wykonywano na wyjściu w 4, 8, 16, 20 i 24 tygodniu.

W obu grupach terapeutycznych średnie wartości MIC₅₀ dla kolistyny utrzymywały się na stałym poziomie równym 0,38 mg/l przez cały okres 24-tygodni, natomiast wartości MIC₅₀ dla tobramycyny w obu grupach wahały się w granicach od 1 – 1,5 mg/l w analizowanym okresie. Jeśli chodzi o średnie wartości MIC₉₀ w obu grupach dla kolistyny wahały się one w granicach od 0,5 – 1 mg/l, podczas gdy dla tobramycyny od 8 – 96 mg/l (przy czym w większości ocen wynosiły od 12 – 16 mg/l).

Odsetek izolatów opornych na kolistynę w obu grupach terapeutycznych był niski (≤1,1%) w porównaniu do 11 – 19,7% izolatów opornych na tobramycynę (dane z abstraktu Goldman 2012 [2]). Nie obserwowano żadnego wzrostu w liczbie lub odsetku opornych na kolistynę izolatów.

3.1.3.5. Stopień dyscypliny terapeutycznej (*compliance*)

W próbie klinicznej FREEDOM oceniano *compliance*, czyli stosowanie się do przestrzegania zaleceń terapeutycznych odnośnie analizowanych interwencji CDPI i TIS na podstawie liczby zużytych oraz nieużytych dawek leków na końcu badania. Dane odnośnie tego punktu końcowego zaczerpnięto z przeglądu Tappenden 2013 oraz raportu EMA w postaci odsetka pacjentów, którzy przestrzegali zaleceń terapeutycznych w przypadku ≥ 75% zaleconych dawek (wobec rozbieżności odnośnie definicji tzn. > 75% lub ≥75% przyjęto za raportem EMA wartość ≥75%).

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane odnośnie liczby i odsetków pacjentów z *compliance* ≥75% zaleconych dawek w grupach CDPI vs TIS w analizowanym okresie obserwacji równym 24 tygodnie.

Tabela 29. Liczba i odsetki pacjentów, którzy stosowali się do zalecanej terapii w przypadku ≥75% zaleconych dawek w 24 tyg. okresie obserwacji; CDPI vs TIS (FREEDOM)

Badanie	Interwencja	n	n (%)	OR (95% CI)	GRADE
FREEDOM (II A)	CDPI	183	122 (66,7 [^])	0,83 (0,54; 1,29)	średnia ¹
	TIS	191	135 (70,7 [^])		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.[^]Dane zaczerpnięte z przeglądu Tappenden 2013 [5].¹Dane na podstawie źródła wórnego.

Na podstawie powyższych danych widoczne jest, że u nieco mniejszego odsetka pacjentów w grupie CDPI (66,7%) odnotowano *compliance* ≥75% zaleconych dawek w porównaniu z grupą komparatora (70,7%). Obliczony iloraz szans wystąpienia analizowanego punktu końcowego wynosi 0,83 (95% CI: 0,54; 1,29) i nie wykazuje znamienności statystycznej. Biorąc pod uwagę fakt, iż w grupie analizowanej interwencji (CDPI) odnotowano wyższy odsetek pacjentów, którzy przegrali badanie względem tego odsetka w grupie komparatora (TIS) można zatem wnioskować, że *compliance* dla populacji nie uwzględniającej pacjentów utraconych z badania będzie znacznie lepszy w grupie analizowanej interwencji niż w grupie TIS.

3.1.3.6. Jakość życia wg CFQ-R

W badaniu *FREEDOM* oceniano również jakość życia pacjentów na podstawie kwestionariusza CFQ-R (ang. *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*), który jest uznanym w EU w stosownej grupie wiekowej pacjentów (zalecanym przez EMA) kwestionariuszem skierowanym do chorych z mukowiscydozą. Kwestionariusz ten został stworzony w celu pomiaru wpływu choroby na funkcjonowanie fizyczne, emocjonalne i społeczne pacjentów. Istnieją trzy zmodyfikowane wersje kwestionariusza w US:

- *CFQ Teen/Adult Version* (dla pacjentów w wieku od 14 lat) – wypełniany przez młodzież/dorosłych (ocena przez pacjenta);
- *CFQ Parent Version* (stosowany w połączeniu z kwestionariuszem dla dzieci) – wypełniany przez rodzica (ocena rodzica);
- *CFQ Child Version* (dla pacjentów w wieku od 6 do 13 lat) – dostępny w dwóch różnych formach: poprzez osobę przeprowadzającą wywiad lub dla dzieci w wieku od 12 do 13 lat (ocena przez pacjenta).

Kwestionariusz składa się z 44 pozycji określających 9 domen jakości życia: funkcjonowanie fizyczne (*physical*), witalność (*vitality*), funkcjonowanie emocjonalne (*emotion*), zaburzenia odżywiania (*eating*), obciążenie terapią (*treatment burden*), ocena stanu własnego zdrowia (*health perceptions*), funkcjonowanie społeczne (*social*), wyobrażenie własnego ciała (*body image*), pełnienie powierzchniowych ról/funkcji (*role*), oraz dodatkowo 3 skali określających nasilenie objawów w zakresie: zmian masy ciała (*weight*), objawów płucnych (*respiratory*) oraz zaburzeń ze strony układu pokarmowego (*digestion*). Każda z domen jest punktowana w skali od 1 do 100 (im wyższa punktacja, tym mniejszy stopień oddziaływania choroby na jakość życia pacjenta).

Autorzy podają wyniki jako skorygowane średnie zmiany jakości życia wg. CFQ-R w 24 tygodniu względem wartości wyjściowych oraz skorygowane różnice średnich zmian z podaną wartością *p* (poziomu istotności statystycznej). Z uwagi na brak dokładnych danych odnośnie SD (SE) lub 95% CI, uniemożliwiających przeprowadzenie jakichkolwiek obliczeń statystycznych skorzystano z wartości obliczonych przez autorów badania. Poniżej przedstawiono wyniki dla analizowanego punktu kocowego w poszczególnych domenach jakości życia.

Tabela 30. Skorygowana średnia zmiana jakości życia dla poszczególnych domen wg CFQ-R w 24 tyg. okresie obserwacji względem wartości wyjściowych wraz ze skorygowaną różnicą średnich zmian i *p*; CDPI vs TIS (*FREEDOM*)

Badanie	Interwencja	n	Skorygowana średnia zmiana [^]	Skorygowana różnica średnich zmian ^{^^}	p ^{^^}	GRADE
Funkcjonowanie fizyczne						
FREEDOM (II A)	CDPI	183	0,26	1,82	0,353	wysoka
	TIS	191	-1,56			
Witalność						

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja	n	Skorygowana średnia zmiana [^]	Skorygowana różnica średnich zmian ^{^^}	p ^{^^}	GRADE
FREEDOM (II A)	CDPI	183	0,86	2,27	0,293	wysoka
	TIS	191	-1,40			
Funkcjonowanie emocjonalne						
FREEDOM (II A)	CDPI	183	2,23	1,75	0,244	wysoka
	TIS	191	0,47			
Zaburzenia odżywiania						
FREEDOM (II A)	CDPI	183	0,48	-0,19	0,925	wysoka
	TIS	191	0,66			
Obciążenie terapią						
FREEDOM (II A)	CDPI	183	5,62	2,87	0,091	wysoka
	TIS	191	2,75			
Ocena stanu własnego zdrowia						
FREEDOM (II A)	CDPI	183	0,25	2,96	0,159	wysoka
	TIS	191	-2,71			
Funkcjonowanie społeczne						
FREEDOM (II A)	CDPI	183	3,10	2,18	0,153	wysoka
	TIS	191	0,92			
Wyobrażenie własnego ciała						
FREEDOM (II A)	CDPI	183	7,83	1,85	0,385	wysoka
	TIS	191	5,98			
Pełnienie powierzchniowych ról/funkcji						
FREEDOM (II A)	CDPI	183	0,65	-1,22	0,607	wysoka
	TIS	191	1,87			
Zmiana masy ciała						
FREEDOM	CDPI	183	0,88	2,81	0,461	wysoka

Badanie	Interwencja	n	Skorygowana średnia zmiana [^]	Skorygowana różnica średnich zmian ^{^^}	p ^{^^}	GRADE
(II A)	TIS	191	-1,93			
Objawy płucne						
FREEDOM (II A)	CDPI	183	2,99	-0,53	0,756	wysoka
	TIS	191	3,51			
Zaburzenia ze strony układu pokarmowego						
FREEDOM (II A)	CDPI	183	5,06	3,22	0,077	wysoka
	TIS	191	2,89			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.[^]w 24 tygodniu względem *baseline*.^{^^}Obliczona przez autorów badania przy użyciu ANCOVA z kowariantami punktów ocenionych na wyjściu oraz połączonego ośrodka.

Jak widać z powyższej tabeli oceny jakości życia w większości poszczególnych domen były korzystniejsze w grupie leczonej CDPI w porównaniu do grupy TIS. Obliczone przez autorów różnice średnich zmian nie wykazały jednak znamienności statystycznych w ocenie poszczególnych domen oceny jakości życia wg CFQ-R. Należy jednak mieć na uwadze korzystny kierunek zmian w grupie CDPI odnośnie domeny obciążenie terapią ($p=0,091$) dla 24-tygodniowego okresu obserwacji. Autorzy badania podkreślają, iż wynik dla tej domeny w 4 tygodniu obserwacji względem wartości wyjściowej wykazał znamienność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji ($p<0,001$) z różnicą średnich zmian wynoszącą 6,27 (95% CI: 3,15; 9,40). Widoczny jest również pozytywny względem CDPI kierunek zmian w ocenie zaburzeń ze strony układu pokarmowego ($p=0,077$), dla którego obliczona przez autorów badania skorygowana różnica średnich zmian dla ostatniego odnotowanego wyniku względem wartości wyjściowych wyniosła 3,67 (95% CI: 0,27; 7,07), $p=0,034$.

3.1.3.7. Preferencje pacjenta

Analizowana w próbie klinicznej *FREEDOM* preferencje pacjenta dotyczyły jedynie pacjentów z grupy CDPI, którzy w 5-punktowej skali mogli ocenić swoje preferencje odnośnie zastosowanego leczenia TIS (przed randomizacją) lub CDPI w 24-tygodniowym okresie obserwacji.

W populacji ITT LOCF (183 pts) 65,6% pacjentów (120 pts) preferowało leczenie CDPI (Colobreathe® suchy proszek do inhalacji) od tobramycyny w nebulizacji. Dodatkowo przeprowadzona analiza w populacji pacjentów w wieku od 6 do 12 lat (dzieci) wykazała, iż aż 80,6% dzieci preferowało terapię CDPI.

3.1.3.8. Ocena leczenia w opinii pacjenta (łatwość obsługi inhalatora)

W eksperymencie *FREEDOM* autorzy przedstawiają również wyniki dotyczące oceny przez pacjenta zastosowanego leczenia w 5-punktowej skali (bardzo łatwy, łatwy, ani łatwy ani trudny, trudny i bardzo trudny w obsłudze) biorąc pod uwagę czas administracji leku, łatwość obsługi inhalatora (Turbospin® vs PARI LC Plus) oraz wygody jego stosowania dla 24-tygodniowego okresu leczenia lub w momencie przerwania badania przez pacjenta.

Poniżej w tabeli zebrano szczegółowe dane odnośnie oceny analizowanego punktu końcowego podane jako liczby i odsetki pacjentów, którzy dokonali danej oceny terapii.

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Tabela 31. Liczby i odsetki pacjentów, którzy ocenili inhalator jako bardzo łatwy, łatwy, ani łatwy ani trudny, trudny i bardzo trudny w obsłudze w 24 tyg. okresie obserwacji; CDPI vs TIS (*FREEDOM*)

Badanie	Interwencja	n	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Bardzo łatwy w użyciu						
<i>FREEDOM</i> (II A)	CDPI	183	95 (51,9)	9,77 (5,61; 17,03)	3 (2; 3)	wysoka# ¹
	TIS	191	19 (9,9)			
Łatwy w użyciu						
<i>FREEDOM</i> (II A)	CDPI	183	71 (38,8)	0,81 (0,53; 1,22)	-	wysoka
	TIS	191	84 (44,0)			
Bardzo łatwy lub łatwy w użyciu						
<i>FREEDOM</i> (II A)	CDPI	183	166* (90,7)	8,34 (4,70; 14,82)	3 (3; 4)	wysoka
	TIS	191	103* (53,9)			
Ani łatwy ani trudny w użyciu						
<i>FREEDOM</i> (II A)	CDPI	183	4 (2,2)	0,05 (0,02; 0,13)	4 (3; 5)	wysoka## ²
	TIS	191	61 (31,9)			
Trudny w użyciu						
<i>FREEDOM</i> (II A)	CDPI	183	6 (3,3)	0,37 (0,14; 0,97)	20 (11; 252)	wysoka##
	TIS	191	16 (8,4)			
Bardzo trudny w użyciu						
<i>FREEDOM</i> (II A)	CDPI	183	1 (0,5)	0,34 (0,04; 3,34)	-	wysoka
	TIS	191	3 (1,6)			
Brak oceny						
<i>FREEDOM</i> (II A)	CDPI	183	6 (3,3)	0,78 (0,28; 2,21)	-	wysoka
	TIS	191	8 (4,2)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

#Bardzo silny związek między interwencją a punktem końcowym: ¹RR = 5,22 (95% CI: 3,33; 8,18); ²RR = 0,07 (95% CI: 0,03; 0,18);

##Silny związek między interwencją a punktem końcowym: RR = n 0,39 (95% CI: 0,16; 0,98)

W ocenie pacjenta znacząco większy odsetek pacjentów (51,9%) ocenił stosowany inhalator przy CDPI (TurboSpin®) jako bardzo łatwy w użyciu w porównaniu do 9,9% pacjentów, którzy w grupie TIS ocenili nebulizator jako bardzo łatwy w użyciu. Obliczony iloraz szans otrzymania oceny „bardzo łatwy w użyciu” dla porównania CDPI vs TIS w 24-tygodniowym okresie obserwacji wynosi 9,77 (95% CI: 5,61; 17,03) i wykazuje

znamienną statystyczną na korzyść analizowanej interwencji. A zatem szansa wystąpienia oceny „bardzo łatwy w użyciu” w grupie CDPI jest 9,77 razy wyższa od tej szansy w grupie komparatora (TIS). Obliczony parametr NNT wynosi 3 (95% CI: 2; 3) i wskazuje na istotność kliniczną wyniku. Należy leczyć dodatkowo 3 pacjentów z użyciem CDPI zamiast TIS, aby uzyskać u jednego dodatkowego pacjenta pozytywną ocenę odnośnie inhalatora: „bardzo łatwy w użyciu” w okresie 24 tygodni.

Podobnie, wyższy odsetek pacjentów ocenił stosowaną przez siebie terapię jako „bardzo łatwą lub łatwą w użyciu” w grupach CDPI vs TIS (odpowiednio 90,7% vs 53,9%). Obliczony iloraz szans wystąpienia takiej oceny wynosił 8,34 (95% CI: 4,70; 14,82) i był istotny statystycznie na korzyść analizowanej interwencji ($p < 0,001$). A więc szansa wystąpienia oceny „bardzo łatwy lub łatwy w użyciu” w grupie CDPI jest 8,34 razy wyższa od tej szansy w grupie kontrolnej (TIS) w analizowanym 24-tygodniowym okresie obserwacji. Obliczony parametr NNT wynosi 3 (95% CI: 3; 4) i wskazuje na istotność kliniczną wyniku. Należy leczyć dodatkowo 3 pacjentów z użyciem CDPI zamiast TIS, aby uzyskać u jednego dodatkowego pacjenta pozytywną ocenę odnośnie inhalatora: „bardzo łatwy lub łatwy w użyciu” w okresie 24 tygodni.

3.1.4. Bezpieczeństwo

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- utratę z leczenia;
- zgony;
- zdarzenia niepożądane ogółem i związane z leczeniem;
- zdarzenia niepożądane poszczególnego typu ($\geq 5\%$ całkowitej liczby AEs);
- analizę poziomu kolistyny w osoczu, płwocinie i moczu.

3.1.4.1. Utrata z leczenia

W tabeli poniżej przedstawiono analizę utraty z leczenia ogółem oraz z powodu AEs lub braku skuteczności terapii w poszczególnych ramionach terapeutycznych.

Tabela 32. Analiza utraty z leczenia (FREEDOM), okres obserwacji 24 tygodnie.

Utrata z leczenia	Interwencja		OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	CDPI (n=187)	TIS (n=193)			
Ogółem, n (%)	32 (17,1)*	21 (10,9)*	1,69 (0,90; 3,22)	-	wysoka
Z powodu AEs ¹ , n (%)	18 (9,6)*	3 (1,6)*	6,75 (1,91; 36,20)	13 (8; 27)	wysoka
Z powodu braku skuteczności terapii, n (%)	2 (1,1)*	1 (0,5)*	2,08 (0,11; 123,09)	-	wysoka

¹W przypadku gdy AEs zostały podane jako główna przyczyna przerwania badania.*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Powyższe obliczenia wskazują, iż szansa wystąpienia utraty z badania z powodu AEs była istotnie wyższa w grupie pacjentów leczonych CDPI w porównaniu do grupy TIS. Wartość parametru NNH wskazuje, że lecząc

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

13 pts CDPI zamiast TIS przez okres 24 tygodni można spodziewać się jednego dodatkowego przypadku utraty z leczenia z powodu AEs.

3.1.4.2. Zgony

W badaniu *FREEDOM* podano informację odnośnie liczby zgonów stwierdzonych w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Analiza częstości występowania zgonów (*FREEDOM*), okres obserwacji 24 tygodnie

Zdarzenie niepożądane	Interwencja		OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	CDPI (n=187 ¹)	TIS (n=193)			
Zgony, n (%)	0 (0)	2 (1)	0,139 (0,009; 2,229) [^]	-	wysoka

Jako przyczynę dwóch zgonów zarejestrowanych w badaniu autorzy podają infekcję dolnych dróg oddechowych w przebiegu mukowiscydozy. Dodatkowo, u jednego ze zmarłych wystąpiła zakrzepica tętnicza oraz niewydolność wielonarządowa. Żaden ze zgonów nie został uznany za związany z leczeniem.

3.1.4.3. Zdarzenia niepożądane

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o analizę częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, związanych z leczeniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, AEs oraz poszczególnego typu (≥5% pacjentów lub całkowitej liczby AEs). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej. Analiza statystyczna została przeprowadzona dla wyników zaprezentowanych w badaniu w postaci liczb i odsetków pacjentów z danym zdarzeniem. W przypadku wyników w postaci liczby zdarzeń przeprowadzenie kalkulacji ilorazu szans nie było możliwe.

Tabela 34. Analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych (*FREEDOM*), okres obserwacji 24 tygodnie

Zdarzenie niepożądane	Interwencja		OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	CDPI (n=187 ¹)	TIS (n=193)			
Liczba pts z AEs ogółem, n (%)	175 (93,6)	172 (89,1)	1,94 (0,86; 4,60)	-	wysoka
Liczba pts z AEs związanymi z leczeniem, n (%)	153 (81,8)	90 (46,6)	5,15 (3,161; 8,48)	3 (3; 4)	wysoka
Liczba pts z SAEs ogółem, n (%)	8*(4,3)	12*(6,2)	0,67 (0,23; 1,84)	-	wysoka
Zgony, n (%)	0 (0)	2 (1)	0,139 (0,009; 2,229) [^]	-	wysoka
Stopień nasilenia łagodne	159 (85)	165 (85,5)	0,96 (0,52; 1,77)	-	wysoka

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Zdarzenie niepożądane	Interwencja		OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	CDPI (n=187 ¹)	TIS (n=193)			
AEs, n (%)	umiarkowane	123 (65,8)	97 (50,3)	1,90 (1,23; 2,94)	7 (4; 18)
	poważne	48 (25,7)	13 (6,7)	4,78 (2,42; 9,98)	6 (4; 9)
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (≥5% pts)					
Kaszel, n (%)	168 (89,8)	151 (78,2)	2,46 (1,33; 4,67)	9 (6; 24)	średnia ³
Podrażnienie gardła, n (%)	141 (75,4)	84 (43,5)	3,98 (2,51; 6,32)	4 (3; 5)	średnia ³
Mokry kaszel, n (%)	38 (20,3)	44 (22,8)	0,86 (0,51; 1,45)	-	średnia ³
Duszność, n (%)	49 (26,2)	52 (26,9)	0,96 (0,59; 1,56)	-	średnia ³
Nasilająca się duszność, n (%)	8 (4,3)	8 (4,1)	1,03 (0,33; 3,23)	-	średnia ³
Ropna płwocina, n (%)	7 (3,7)	8 (4,1)	0,90 (0,27; 2,90)	-	średnia ³
Ból gardła, n (%)	4 (2,1)	1 (0,52)	4,20 (0,41; 207,73)	-	średnia ³
Rzęzenie, n (%)	2 (1,1)	5 (2,6)	0,41 (0,04; 2,53)	-	średnia ³
Katar, n (%)	1 (0,5)	2 (1,0)	0,53 (0,05; 5,11) [^]	-	średnia ³
Obniżenie funkcji płuc, n (%)	0 (0)	3 (1,6)	0,14 (0,01; 1,34) [^]	-	średnia ³
Gorączka, n (%)	23 (12,3)	19 (9,8)	1,28 (0,64; 2,59)	-	średnia ³
Zaburzenia smaku, n (%)	117 (62,6)	53 (27,5)	4,42 (2,80; 6,97)	3 (3; 4)	średnia ³
Zaburzenia oddechowe, n (%)	53 (28,3)	57 (29,5)	0,94 (0,59; 1,51)	-	średnia ³

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Zdarzenie niepożądane	Interwencja		OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	CDPI (n=187 ¹)	TIS (n=193)			
Świszczący oddech, n (%)	31 (16,6)	38 (19,7)	0,81 (0,46; 1,41)	-	średnia ³
Dyskomfort w klatce piersiowej, n (%)	26 (13,9)	34 (17,6)	0,76 (0,41; 1,36)	-	średnia ³
Zapalenie zatok, n (%)	3 (1,6)	2 (1,0)	1,55 (0,27; 9,01) [^]	-	średnia ³
Chrypka, n (%)	22 (11,8)	30 (15,5)	0,72 (0,38; 1,36)	-	średnia ³
Przekrwienie błony śluzowej nosa, n (%)	2 (1,1)	4 (2,1)	0,51 (0,05; 3,62)	-	średnia ³
Wymioty, n (%)	6 (3,2)	8 (4,1)	0,77 (0,21; 2,58)	-	średnia ³
Krwioplucie, n (%)	20 (10,7)	13 (6,7)	1,66 (0,76; 3,75)	-	średnia ³
Nudności, n (%)	7 (3,7)	9 (4,7)	0,80 (0,25; 2,46)	-	średnia ³
Ból głowy, n (%)	9 (4,8)	16 (8,3)	0,56 (0,21; 1,39)	-	średnia ³
Zmęczenie, n (%)	9 (4,8)	8 (4,1)	1,17 (0,39; 3,57)	-	średnia ³
Ból w klatce piersiowej, n (%)	13 (7,0)	16 (8,3)	0,83 (0,35; 1,90)	-	średnia ³
Trzaski w płucach, n (%)	13 (7,0)	14 (7,3)	0,96 (0,40; 2,26)	-	średnia ³
Zwiększona sekrecja w górnych drogach oddechowych, n (%)	12 (6,4)	13 (6,7)	0,95 (0,38; 2,33)	-	średnia ³
Infekcje dróg oddechowych, n (%)	8 (4,3)	6 (3,1)	1,39 (0,41; 4,97)	-	średnia ³
Infekcje dolnych dróg oddechowych, n (%)	53 (28,3)	57 (29,5)	0,94 (0,59; 1,51)	-	średnia ³
Infekcje górnych dróg oddechowych, n (%)	5 (2,7)	7 (3,6)	0,73 (0,18; 2,73)	-	średnia ³

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Zdarzenie niepożądane	Interwencja		OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	CDPI (n=187 ¹)	TIS (n=193)			
Wirusowe infekcje dróg oddechowych, n (%)	5 (2,7)	5 (2,6)	1,03 (0,23; 4,57)	-	średnia ³
Astma, n (%)	5 (2,7)	2 (1,0)	2,62 (0,42; 27,81)	-	średnia ³
Zapalenie gardła, n (%)	10 (5,3)	14 (7,3)	0,72 (0,28; 1,80)	-	średnia ³
Świsty w płucach, n (%)	8 (4,3)	10 (5,2)	0,82 (0,27; 2,36)	-	średnia ³
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (częstość ≥5%)					
AEs ogółem, n ² (%)	1232 (100)	1194 (100)	-	-	wysoka
Kaszel, n ² (%)	193 (15,7)	123 (10,3)	-	-	wysoka
Podrażnienie gardła, n ² (%)	94 (7,6)	63 (5,3)	-	-	wysoka
Zaburzenia smaku, n ² (%)	132 (10,7)	62 (5,2)	-	-	wysoka
Duszność, n ² (%)	81 (6,6)	98 (8,2)	-	-	wysoka
Infekcje dolnych dróg oddechowych, n ² (%)	79 (6,4)	85 (7,1)	-	-	wysoka
Mokry kaszel, n ² (%)	62 (5,0)	76 (6,4)	-	-	wysoka
Świszczący oddech, n ² (%)*	35 (2,8)	46 (3,9)	-	-	średnia ³
Dyskomfort w klatce piersiowej, n ² (%)*	29 (2,4)	41 (3,4)	-	-	średnia ³
Chrypka, n ² (%)*	24 (1,9)	35 (2,9)	-	-	średnia ³
Krwioplucie, n ² (%)*	26 (2,1)	16 (1,3)	-	-	średnia ³
Ból w klatce piersiowej, n ² (%)*	13 (1,1)	23 (1,9)	-	-	średnia ³
Trzaski w płucach, n ² (%)*	13 (1,1)	18 (1,5)	-	-	średnia ³
Zwiększona sekrecja w górnych drogach oddechowych, n ² (%)*	12 (1,0)	14 (1,2)	-	-	średnia ³
Zapalenie gardła, n ² (%)	11 (0,9)	14 (1,2)	-	-	średnia ³

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Zdarzenie niepożądane	Interwencja		OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	CDPI (n=187 ¹)	TIS (n=193)			
Świsty w płucach, n ² (%)*	9 (0,7)	10 (0,8)	-	-	średnia ³
Nasilająca się duszność, n ² (%)*	8 (0,6)	11 (0,9)	-	-	średnia ³
Ropna płwocina, n ² (%)*	8 (0,6)	9 (0,8)	-	-	średnia ³
Infekcje dróg oddechowych, n ² (%)	9 (0,7)	7 (0,6)	-	-	średnia ³
Infekcje górnych dróg oddechowych, n ² (%)*	6 (0,5)	12 (1,0)	-	-	średnia ³
Wirusowe infekcje dróg oddechowych, n ² (%)*	6 (0,5)	5 (0,4)	-	-	średnia ³
Astma, n ² (%)*	5 (0,4)	2 (0,2)	-	-	średnia ³
Rzęzenie, n ² (%)*	2 (0,2)	5 (0,4)	-	-	średnia ³
Przekrwienie błony śluzowej nosa, n ² (%)*	2 (0,2)	4 (0,3)	-	-	średnia ³

*Obliczono na podstawie dostępnych danych. ¹Obliczono metodą Peto. ²Zgodnie z informacją przedstawioną w badaniu w analizie nie uwzględniono 1 pacjenta, który został przydzielony do grupy CDPI, ale nie otrzymał leczenia. Niemniej jednak odsetek pacjentów dla poszczególnych zdarzeń został przedstawiony przez autorów badania w przeliczeniu na całkowitą liczbę pacjentów poddanych randomizacji (n=187). W związku z tym w analizie statystycznej uwzględniono 187 pts. ³Wynik w postaci liczby zdarzeń. ³Dane na podstawie przeglądu NHS lub EMA.

Powyższa analiza wskazuje, iż szansa wystąpienia w grupie CDPI: AEs związanych z leczeniem, AEs o umiarkowanym nasileniu, poważnych AEs, kaszlu, podrażnienia gardła oraz zaburzeń smaku jest odpowiednio 5,15; 1,90; 4,78; 2,46; 3,98; 4,42 razy większa od analogicznej szansy w grupie pacjentów leczonych TIS.

Wartość parametru NNH wskazuje, iż lecząc odpowiednio 3, 7, 6, 9, 4 i 3 pts CDPI zamiast TIS przez okres 24 tygodni można spodziewać się jednego dodatkowego przypadku odpowiednio: AEs związanego z leczeniem, umiarkowanego AEs, poważnego AEs, kaszlu, podrażnienia gardła i zaburzeń smaku.

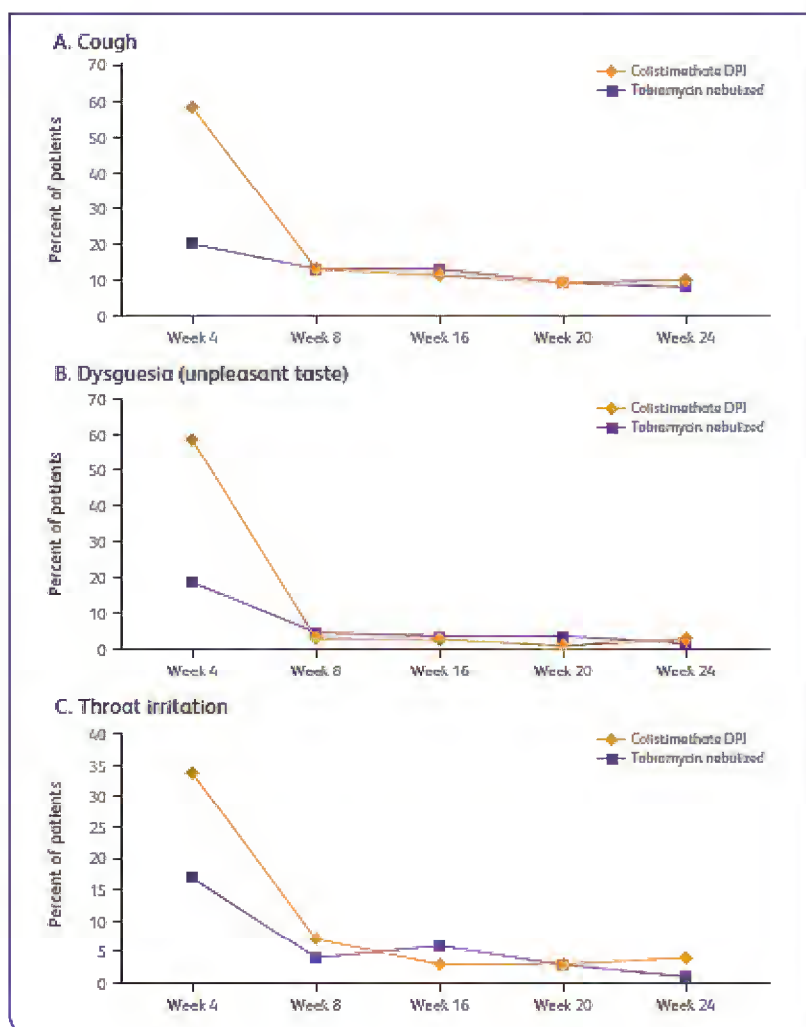
Ponadto, zgodnie z informacją zamieszczoną w analizowanym badaniu nie zarejestrowano znaczących zmian związanych z leczeniem w zakresie parametrów hematologicznych, biochemicznych i związanych z analizą moczu.

Dodatkowo, w raporcie EMA odnaleziono informację, iż w trakcie pierwszych 28 dni badania kaszel raportowano u 58% pts leczonych Colobreathe® i 20% pts przyjmujących tobramycynę. Niemniej jednak w dalszym okresie leczenia odsetek chorych, u których wystąpił kaszel zmniejszył się 8-krotnie – do 10% w grupie CDPI, przy 8% w grupie TIS. Można zatem wnioskować, iż jest to zdarzenie niepożądane o przemijającym charakterze. Dane dotyczące rozkładu częstości niektórych zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem CDPI (kaszel, podrażnienie gardła, zaburzenia smaku) w trakcie badania, w postaci odsetków pacjentów z AEs raportowanymi przez pacjentów w trakcie wizyt w 4, 8 i 24 miesiącu badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Odsetki pacjentów leczonych CDPI, którzy raportowali poszczególne AEs w trakcie wizyt w 4, 8 i 24 tygodniu badania [3].

AEs	Tydzień 4	Tydzień 8	Tydzień 24
Kaszel, %	58	13	10
Zaburzenia smaku, %	59	3	3
Podrażnienie gardła, %	34	7	4

Dodatkowo, autorzy badania zamieścili również wykresy obrazujące zmianę częstości raportowania powyższych zdarzeń niepożądanych w obu grupach terapeutycznych w trakcie trwania badania. Poniższe wykresy zaczerpnięte z materiałów źródłowych zamieszczono poniżej. Ze względu na fakt, iż analiza statystyczna dla powyższych zdarzeń została przeprowadzona z uwzględnieniem całego okresu obserwacji (24 tygodnie) oraz uwzględniając trudność w precyzyjnym odczycie poszczególnych odsetków zaniechano przeprowadzania obliczeń dla danych cząstkowych zamieszczając wykresy jedynie w celu zobrazowania efektu.



Rycina 1. Częstość raportowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w trakcie trwania badania

Przedstawione powyżej dane wyraźnie wskazują, że zdarzenia niepożądane związane z przyjmowaniem CDPI pojawiają się w pierwszym miesiącu terapii i mają charakter przemijający. Częstość występowania analizowanych AEs w obu grupach terapeutycznych wyrównuje się w okolicy 8. tygodnia leczenia.

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

3.1.4.4. Poziom kolistyny w osoczu, plwocinie i moczu

Na obecność kolistyny przebadano łącznie 451 próbek plwociny, 484 próbki osocza i 483 próbki moczu.

Tabela 36. Analiza poziomu kolistyny w osoczu, plwocinie i moczu.

Materiał	Poziom kolistyny	n (%)
Plwocina (n=451 ¹)	≥128 mg/l	171 (38)
	<128 mg/l	280 (62)
Osocze (n=484 ¹)	≤2 mg/l	483 (99,8)
	>32 mg/l	1 (0,2)
Mocz (n=483 ¹)	<8 mg/l	377 (78,1)*
	8 – 32 mg/l	76 (15,7)*
	32 - 64 mg/l	18 (3,7)*
	64 – 128 mg/l	11 (2,3)*
	>128 mg/l	1 (0,2)*

¹Liczba próbek poddanych ocenie.*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

4. COLOBREATHE® VS KOLISTYNA W NEBULIZACJI W LECZENIU ZAKAŻEŃ PŁUCNYCH WYWOŁANYCH PRZEZ *P.AERUGINOSA* U PACJENTÓW Z MUKOWISCYDOZĄ, W WIEKU ≥6 LAT – ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ (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 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.

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. Podjęto również próbę interpretacji wyników w odniesieniu do długiego okresu obserwacji (5-6 miesięcy). W zakresie bezpieczeństwa przeprowadzenie porównania pośredniego nie było możliwe (ze względu na brak danych).

4.1. Colobreathe® vs tobramycyna w nebulizacji

Ze względu na fakt, iż tobramycyna w nebulizacji stanowi komparator dla Colobreathe®, szczegółową charakterystykę badania oraz analizę wyników przedstawiono w rozdziale 3.

4.2. Tobramycyna w nebulizacji vs kolistyna w nebulizacji

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne typu *open-label* (Hodson 2002), zaprojektowane 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).

Szczegółową charakterystykę badania oraz kryteria włączenia i wykluczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Charakterystyka badania Hodson 2002 włączonego do analizy.

Badanie	Hodson 2002 (II A)
Ocena w skali Jadad	2/5 ¹
Liczba ośrodków	16 ośrodków (Wielka Brytania i Irlandia)
Metodyka	typ badania RCT (podtyp II A), w schemacie grup równoległych (faza główna) oraz w metodyce <i>cross-over</i> (faza <i>extension</i>)
	randomizacja randomizacja w stosunku 1:1, ze stratyfikacją wiekową (6-12 r.ż., 13-17 r.ż., ≥18)

Badanie	Hodson 2002 (II A)
	lat) i względem ośrodków badawczych
zaślepienie	badanie typu <i>open label</i>
hipoteza badawcza	bd
Oceniane punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: zmiana wartości należytnej FEV₁%.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane, skurcz oskrzeli (w oparciu o % zmianę FEV₁ w trakcie 30 min po podaniu pierwszej i ostatniej dawki leku w odniesieniu do baseline), poziom kreatyniny oraz mocznika w osoczu), • ocena mikrobiologiczna płwociny (zagęszczenie <i>P. aeruginosa</i>, lekooporność, kolonizacja innymi patogenami), • MIC tobramycyny i kolistyny, • utrata pacjentów z leczenia.
Okres obserwacji	8 tygodni; w tym 4 tygodnie leczenia (faza główna) 10 miesięcy (pierwsze leczenie: 5 miesięcy, okres <i>wash-out</i> : 2 tygodnie, leczenie po zmianie schematu: 5 miesięcy) (faza <i>extension</i>)
Utrata pacjentów z badania	<ul style="list-style-type: none"> • informacje o utracie pacjentów zostały przedstawione szczegółowo wraz z podaniem przyczyn rezygnacji • randomizacji poddano 126 pacjentów (63 do grupy CNEB i 63 do grupy TIS); 11 pacjentów zrezygnowało z leczenia przed podaniem pierwszej dawki leku (1 pacjent w grupie CNEB (1,6%)* oraz 10 pacjentów w grupie TIS (15,9%)* • leczeniu poddano 115 pacjentów: 62 w grupie CNEB oraz 53 w grupie TIS • w grupie TIS odnotowano utratę 3 pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych (4,8%)* • w grupie CNEB zarejestrowano utraty z następujących powodów: zgon – 1 pacjent (1,6%), zdarzenia niepożądane – 2 pacjentów (3,2%)*, utrata z okresu obserwacji – 1 pacjent (1,6%)* • sumarycznie w grupie CNEB utracono 5 pacjentów (7,9%)*, natomiast w grupie TIS 13 pacjentów (20,6%)* <p><u>faza <i>extension</i></u>: utrata 6 (28,6%*) pacjentów– 2 (9,5%)* z powodu rozwoju oporności <i>Pseudomonas aeruginosa</i> na tobramycynę, 1 (4,8%)* z powodu reakcji anafilaktycznej po dożylnym podaniu ceftazydymu, 3 (14,3%)* z powodu braku <i>compliance</i></p>
Analiza ITT	nie zachowana; populacja mITT dla oceny skuteczności (pacjenci którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku i dla których zmierzono wartości FEV ₁ przed leczeniem i po 4 tygodniach leczenia) oraz zagęszczenia <i>P. aeruginosa</i> w płwocinie (pacjenci którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku i dla których możliwa była ocena mikrobiologiczna płwociny przed i po 4 tygodniach leczenia) faza <i>extension</i> – b.d.

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Hodson 2002 (II A)
----------------	---------------------------

Źródła finansowania	PathoGenesis, Honslow, Wielka Brytania Chiron Biopharmaceuticals, Cranford, Hounslow, Wielka Brytania (faza extension)
Publikacje do badania/Inne źródła danych	Hodson 2002 [1] Hodson 2002 [2] Govan 2002 [3] Adeboyeku 2006 [4]

*Obliczono na podstawie dostępnych danych. ¹Badanie charakteryzuje się umiarkowaną wiarygodnością; otrzymało 2/5 możliwych punktów w skali Jadad z powodu braku opisu metody randomizacji oraz braku zaślepienia próby. bd – brak danych

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowo przepływ pacjentów w badaniu Hodson 2002.

Tabela 38. Przepływ pacjentów w badaniu Hodson 2002.

Populacje/zbiory danych do analizy statystycznej	Hodson 2002 (II A)	
	CNEB n (%)	TIS n (%)
Pacjenci rozlosowani do grup (ang. <i>randomized</i>)	63 (100)	63 (100)
Pacjenci włączeni do analizy skuteczności klinicznej (mITT)	59 (93,7*)	50 (79,4*)
Pacjenci włączeni do analizy bezpieczeństwa (ang. <i>safety</i>)	62 (98,4*)	53 (84,1*)
Pacjenci, którzy brali udział w badaniu do jego ukończenia (ang. <i>completed</i>)	58 (92,1*)	50 (79,4*)
Pacjenci, którzy przegrali udział w badaniu/leczeniu przed jego ukończeniem (ang. <i>withdrawn</i>)	5 (7,9*)	13 (20,6*)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W próbie klinicznej Hodson 2002 autorzy zaznaczyli, że analizowali wyniki dotyczące skuteczności dla populacji pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku i dla których możliwa była ocena badanych parametrów. Zdaniem autorów niniejszego dokumentu analiza ITT nie została zatem zachowana.

Po zakończeniu 8-tygodniowego okresu obserwacji 21 pacjentów kontynuowało leczenie wcześniej podawanym chemioterapeutyką w ramach fazy extension (11 pacjentów przydzielonych do ramienia CNEB oraz 10 do ramienia TIS). Po upływie 5 miesięcy i zachowaniu okresu wash-out, trwającego 2 tygodnie, następował cross-over.

4.2.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z próby klinicznej Hodson 2002.

Tabela 39. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania Hodson 2002.

Badanie	Hodson 2002 (II A)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 6 r.ż.

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Hodson 2002 (II A)
	<ul style="list-style-type: none"> • udokumentowana CF (stężenie jonów Cl⁻ i Na⁺ w pocie odpowiednio ≥60 mEq /L i ≥70 mEq/L oraz posiadanie mutacji ΔF508 w układzie homozygotycznym/dwóch innych znanych mutacji charakterystycznych dla CF w układzie heterozygotycznym) • FEV₁ ≥25% wartości należącej (wyznaczonej na podstawie równania Knudsona) • <i>P. aeruginosa</i> obecna w hodowli otrzymanej z materiału pobranego z gardła/plwociny przez okres ostatnich 12 miesięcy; w przypadku plwociny <i>P. aeruginosa</i> obecna także w momencie wizyty kwalifikacyjnej • możliwość odkształcenia plwociny przez pacjenta • wykonalność oceny funkcji płuc
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • otrzymywanie leków o aktywności przeciwko <i>Pseudomonas</i> w okresie 14 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku • leczenie eksperymentalne w okresie 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku • miejscowe lub systemowe reakcje nadwrażliwości na aminoglikozydy/polimyksyny • nasilone krwioplucie lub nowe zmiany radiograficzne w klatce piersiowej • ciąża • zaburzenia funkcji nerek • kolonizacja <i>Burkholderia cepacia</i> (stwierdzenie obecności <i>Burkholderia cepacia</i> w kulturach wyhodowanych z materiału pobranego z gardła/plwociny w czasie ostatnich 2 lat)

mEq /L- miliekwiwalent na litr

Powyższe kryteria były tożsame dla obu faz. Do fazy *extension* włączano chorych, którzy po zakończeniu fazy głównej wyrazili chęć dalszego leczenia przydzielonymi lekami.

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Hodson 2002 (faza główna i faza extension)

Cecha populacji/parametr		Hodson 2002 (II A)- faza główna		Hodson 2002 (II A)- faza extension	
		CNEB	TIS	CNEB-TIS	TIS-CNEB
Liczebność, n		62 ¹	53 ¹	11	10
Wiek, średnia w latach (SD) [zakres]		20,1 (9,4) [8-50]	21,3 (9,6) [7-42]	30,0 (11,9)	30,2 (6,9)
Płeć, n (%)	męska	32 (51,6)	20 (37,7)	8 (72,7)	4 (40,0)*
	żeńską	30 (48,4)	33 (62,3)	3 (27,3)*	6 (60,0)*
Leczenie rekombinowanym białkiem ludzkiej deoksurybonukleazy-1, n (%)		34 (45,2)	36 (67,9)	-	-
Leczenie antybiotykami w nebulizacji w okresie ostatnich 6 miesięcy		50 (80,6)	48 (90,6)	-	-
Wcześniejsza	1 miesiąc inhalacja, n (%)	3 (4,8*)	2 (3,8)*	-	-

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Cecha populacji/parametr		Hodson 2002 (II A)- faza główna		Hodson 2002 (II A)- faza extension		
		CNEB	TIS	CNEB-TIS	TIS-CNEB	
ekspozycja na tobramycynę (przed włączeniem do badania)	dożylnie, n (%)	6 (9,7*)	8 (14,3*)	-	-	
	inhalacja/dożylnie, n (%)	9 (14,5*)	9 (17,0*)	-	-	
	inhalacja, n (%)	3 (4,8*)	3 (5,7*)	-	-	
	6 miesięcy	dożylnie, n (%)	26 (41,9*)	22 (41,5*)	-	-
		inhalacja/dożylnie, n (%)	29 (46,8*)	25 (47,2*)	-	-
		inhalacja	48 (77,4*)	40 (75,5*)	-	-
Wcześniejsza ekspozycja na kolistynę (przed włączeniem do badania)	1 miesiąc	dożylnie	2 (3,2*)	1 (1,9*)	-	--
		inhalacja/dożylnie	50 (80,6*)	41 (77,4*)	-	-
	6 miesięcy	inhalacja	50 (80,6*)	43 (81,1*)	-	-
		dożylnie	3 (4,8*)	4 (7,5*)	-	-
		inhalacja/dożylnie	51 (82,3*)	45 (84,9*)	-	-
FEV ₁ %, średnia (SD)		59,4 (22,6)	55,4 (22,9)	-	-	
FVC ₁ %, średnia (SD)		76,40 (19,2)	72,5 (21,7)	-	-	
Log ₁₀ cfu/ml, średnia (SD)		6,77 (1,34)	6,30 (1,52)	-	-	
MIC tobramycyny ≥ 4 µg/ml, n (%)		31 (52)	20 (39)	-	-	
MIC kolistyny ≥ 4 µg/ml, n (%)		19 (32)	13 (25)	-	-	

¹W badaniu Hodson 2002 scharakteryzowano populację pacjentów, która przyjęła co najmniej jedną dawkę leku (62 pacjentów oraz 53 pacjentów odpowiednio w grupie CNEB oraz TIS); nie zamieszczono danych dla pacjentów zrandomizowanych (tzn. po 63 pacjentów w każdym z ramion terapeutycznych). *Obliczono na podstawie dostępnych danych

4.2.2. Charakterystyka interwencji

W próbie klinicznej Hodson 2002 pacjenci przyjmowali przez okres 4 tygodni kolistymetat sodowy (Colomycin®) lub tobramycynę (TOBI®) w nebulizacji podawane 2 razy dziennie w pojedynczej dawce odpowiednio 80 mg (rozpuszczone w 3 ml soli fizjologicznej) i 300 mg (w 5 ml roztworu).

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Tabela 41. Charakterystyka interwencji w badaniu Hodson 2002.

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia	Komentarz
Hodson 2002 (II A)- faza główna	CNEB Colomycin® iniekcje (Pharmax, Kent, Wielka Brytania)	dwa razy dziennie, 80 mg leku rozpuszczone w 3 ml soli fizjologicznej bez konserwantów	inhalacja, za pomocą nebulizatora Ventstream™, kompresor CR50	4 tygodnie	dozwolone leczenie CF nie obejmujące leków o aktywności przeciwko <i>Pseudomonas</i> dozwolona fizjoterapia oraz leczenie rekombinowanym białkiem ludzkiej deoksyrybonukleazy-1 (pod warunkiem, że leczenie zostało rozpoczęte ≥4 tygodnie przed wizytą kwalifikacyjną)
	TIS TOBI® (PathoGenesis, Hownslow, Wielka Brytania)	dwa razy dziennie, 300 mg/5 ml roztworu	inhalacja, za pomocą nebulizatora PARI LC PLUS™, kompresor CR50		
Hodson 2002 (II A)- faza extension	CNEB Colomycin® iniekcje (Pharmax, Kent, Wielka Brytania)	dwa razy dziennie, 1 MU rozpuszczone w 3 ml soli fizjologicznej bez konserwantów	inhalacja, za pomocą nebulizatora Ventstream™, kompresor CR50	5 miesięcy	pacjenci kontynuowali leczenie substancją przyjowaną w badaniu Hodson 2002, a następnie, po okresie <i>wash-out</i> trwającym 2 tygodnie, byli poddawani leczeniu kolistyną/tombramycy ną w zależności od wcześniej przyjowanego leku dozwolone leczenie rekombinowanym białkiem ludzkiej deoksyrybonukleazy-1
	TIS TOBI® (Chiron, Hownslow, Wielka Brytania)	dwa razy dziennie, 300 mg/5 ml	inhalacja, za pomocą nebulizatora PARI LC PLUS™, kompresor CR50		

4.2.3. Skuteczność kliniczna po 4 tygodniach leczenia

Definicje punktów końcowych uwzględnionych w ocenie skuteczności klinicznej na podstawie badania Hodson 2002 przedstawiono w poniższej tabeli.

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Tabela 42. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (Hodson 2002).

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
wartość należna FEV ₁ %	Hodson 2002	ocena spirometryczna, średnia relatywna procentowa zmiana wartości należnej FEV ₁ % definiowana jako różnica FEV ₁ % wartości należnej ocenianej po 4 tygodniach leczenia i FEV ₁ % wartości należnej ocenianej przed leczeniem podzielona przez FEV ₁ % wartości należnej ocenianej przed leczeniem, wynik pomnożony x 100	średnia procentowa zmiana względna, średnia zmiana, odchylenie standardowe, różnica średnich zmian (95% CI)
stopień dyscypliny terapeutycznej (compliance)	Hodson 2002	pacjenci, którzy przyjęli ≥75% przydzielonych ampułek	n (%), OR (95% CI)
oporność na tobramycynę i kolistynę	Hodson 2002	ocena laboratoryjna, wyznaczony na podstawie MIC uzyskanego dla każdego morfotypu z osobna oraz morfotypu dominującego w wyizolowanej populacji <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , wartości MIC wyznaczano na początku leczenia i 4 tygodnie po podaniu chemioterapeutyku	odsetek pacjentów zakażonych izolatami o MIC ≥4 mg/l

4.2.3.1. Wartość należna FEV₁%

W badaniu Hodson 2002 pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła średnia zmiana odsetka wartości należnej FEV₁ mierzonej w 4 tygodniu badania względem wartości wyjściowych. Wartość tą obliczano wg poniższego wzoru:

$$x = \frac{FEV_1\% \text{ przew}_4 - FEV_1\% \text{ przew}_0}{FEV_1\% \text{ przew}_0} \times 100$$

gdzie: FEV₁%przew₀ – odsetek wartości należnej FEV₁% oceniany przed leczeniem; FEV₁%przew₄ – odsetek wartości należnej FEV₁% oceniany po 4 tygodniach leczenia.

Dane dotyczące zmiany wartości należnej FEV₁% w badaniu Hodson 2002 raportowane były zatem jako procentowa zmiana względem wartości należnej FEV₁% z początku badania. W celu ujednoczenia sposobu raportowania wyników dot. tego punktu końcowego na potrzeby analizy pośredniej dokonano transformacji wyników z badania Hodson 2002 i przedstawiono je jako średnią zmianę wartości należnej FEV₁%. W tym celu raportowaną dla każdego ramienia procentową zmianę względem FEV₁% z początku badania przemnożono przez wartość średnią FEV₁% z początku badania dla danego ramienia i podzielono przez 100. Taką samą operację wykonano dla odchyień standardowych. Dzięki temu zachowano niezbędną spójność formatu danych z badań Hodson 2002 i FREEDOM użytych do analizy pośredniej. Następnie na podstawie tych danych obliczono różnice średnich zmian wartości należnej FEV₁% mierzonej w 4 tygodniu badania względem wartości wyjściowych.

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Tabela 43. Średnia zmiana oraz różnica średnich zmian wartości należnej FEV₁% w 4 tygodniu badania względem wartości wyjściowej dla porównania TIS vs CNEB (Hodson 2002).

Badanie	Interwencja	n	Średnia procentowa zmiana względna* (SD)	Średnia zmiana względem baseline^ (SD)	Różnica średnich zmian^ (95% CI)	GRADE
Hodson 2002	TIS	50	6,7 (15,12)	3,71 (8,38)	3,49 (-0,27;7,25)	średnia ¹
	CNEB	59	0,37 (18,78)	0,22 (11,6)		

*Obliczone przez autorów badania.^Obliczone przez autorów analizy.¹Ze względu na konieczność transformacji wyników w celu ujednolicenia formatu.

W badaniu Hodson 2002 obliczona średnia zmiana wartości należnej FEV₁% wynosiła odpowiednio 3,71 i 0,22 dla ramienia TIS i CNEB. Obliczona różnica średnich zmian na korzyść TIS wynosi 3,49 (95% CI: -0,27;7,25) i nie jest istotna statystycznie.

4.2.3.2. Stopień dyscypliny terapeutycznej (compliance)

Jednym z parametrów skuteczności leczenia, ocenianym w badaniu Hodson 2002 był stopień dyscypliny terapeutycznej (compliance), definiowany jako odsetek pacjentów, którzy przyjęli ≥75% przydzielonych ampułek leku.

Tabela 44. Compliance pacjentów w względem analizowanych interwencji (Hodson 2002).

Badanie	Interwencja	n	n (%)	OR (95% CI)	GRADE
Hodson 2002	TIS	53	52*(98,1)	7,70 (0,93;63,76)	wysoka
	CNEB	62	54*(87,1)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu Hodson 2002 odnotowano compliance na poziomie 98,1% w grupie tobramycyny oraz 87,1% w ramieniu CNEB. Obliczony iloraz szans wskazuje na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie utrzymania compliance.

4.2.3.3. Oporność *Pseudomonas aeruginosa* na antybiotykoterapię

W badaniu Hodson 2002 jeden z punktów końcowych stanowiła ocena oporności *Pseudomonas aeruginosa* na tobramycynę i kolistynę po 4 tygodniach podawania chemioterapeutyku względem wartości wyjściowych, przedstawiona jako odsetek pacjentów zakażonych szczepami o MIC kolistyny i tobramycyny ≥ 4mg/l. Dane dotyczące analizowanego punktu końcowego zostały przedstawione na podstawie publikacji Govan 2002 [3].

W badaniu Hodson 2002 zaobserwowano 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 ≥ 4mg/l przed leczeniem vs 49% po 4 tygodniach leczenia) z jednoczesnym spadkiem odsetka pacjentów zakażonych izolatami opornymi na kolistynę (27% vs 16%). Na podstawie opublikowanych danych można wnioskować o występowaniu problemu narastania oporności na tobramycynę w trakcie leczenia tym antybiotykiem, co wydaje się nie mieć miejsca w przypadku kolistyny – w trakcie leczenia kolistyną stopień oporności na ten chemioterapeutyk pozostaje taki sam, co może mieć związek z unikatowym mechanizmem działania kolistyny w porównaniu do innych antybiotyków.

4.2.4. Skuteczność kliniczna po 5 miesiącach leczenia

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w *extension study* do badania Hodson 2002 (Adeboyeke 2006) była zmiana odsetka wartości należnej FEV₁ w czasie oceniana w obu ramionach terapeutycznych. Autorzy analizowali dane przy użyciu modelu ANOVA: analizy kowariancji z modelowaniem efektów mieszanych (efekt na wyjściu – miesiąc 0, efekt leczenia (TIS i CNEB) i czas (w miesiącach) jako efekty stałe.

Na podstawie modelu ANOVA oszacowano miesięczne zmiany odsetka wartości należnej FEV₁ dla obu grup terapeutycznych – podczas leczenia kolistyną w nebulizacji odnotowano spadek wartości należnej FEV₁% na poziomie 0,88%/miesiąc (*slope per month*), natomiast w grupie tobramycyny w postaci do nebulizacji wzrost względem wartości wyjściowej wynoszący 0,35% miesięcznie. Autorzy publikacji wykazali istotność statystyczną otrzymanych wyników na poziomie $p=0,0002$, co świadczy o wyższości tobramycyny stosowanej w nebulizacji w porównaniu do kolistyny podawanej tą samą drogą w kontekście zmiany wartości należnej FEV₁% w czasie. Na podstawie danych zamieszczonych w publikacji oszacowano średnią zmianę wartości należnej FEV₁% po 5 miesiącach leczenia w odniesieniu do baseline, a następnie różnicę średnich zmian wartości należnej FEV₁%. Oszacowano więc, że średnia zmiana wynosi 1,75% oraz -4,4% odpowiednio dla grupy leczonej tobramycyną i kolistyną w nebulizacji. Przybliżona różnica średnich zmian wynosiła 6,15%. Nieprecyzyjne oszacowanie efektu i niewystarczająca liczba danych (zwłaszcza w odniesieniu do miary rozrzutu w tym SD) uniemożliwiły uzyskanie danych, które byłyby podstawą do przeprowadzenia porównania pośredniego.

4.3. Colobreathe® vs kolistyna w nebulizacji – wyniki porównania pośredniego

Porównanie pośrednie ocenianych interwencji przez wspólny komparator wymaga, aby analizy włączone do obu porównań bezpośrednich były do siebie zbliżone pod względem wyjściowej charakterystyki populacji, definicji punktów końcowych oraz czasu obserwacji.

4.3.1. Opis heterogeniczności metodologicznej

Wiarygodność badań włączonych do analizy porównawczej oceniano na podstawie skali Jadad. Oba uwzględnione badania to wieloośrodkowe 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).

4.3.2. Opis heterogeniczności klinicznej

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę wyjściową wszystkich pacjentów włączonych do badań porównujących Colobreathe® z tobramycyną w nebulizacji oraz tobramycynę w nebulizacji z kolistyną w nebulizacji, z uwzględnieniem jedynie zbieżnych cech demograficznych i klinicznych.

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Tabela 45. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania *Hodson 2002 (faza główna i faza extension) oraz FREEDOM*

Cecha populacji/parametr	<i>Hodson 2002 (II A)- faza główna</i>		<i>Hodson 2002 (II A)- faza extension</i>		<i>FREEDOM (IIA)</i>		
	CNEB	TIS	CNEB-TIS	TIS-CNEB	CDPI	TIS	
Liczebność, n	62 ¹	53 ¹	11	10	183	191	
Wiek, średnia w latach (SD) [zakres]	20,1 (9,4) [8-50]	21,3 (9,6) [7-42]	30,0 (11,9)	30,2 (6,9)	21,3 (9,72) [6-55]	20,9 (9,30) [6-56]	
Płeć, n (%)	męska	32 (51,6)	20 (37,7)	8 (72,7)	4 (40,0)*	103 (56,3)	101 (52,9)
	żeńska	30 (48,4)	33 (62,3)	3 (27,3)*	6 (60,0)*	80 (43,7)	90 (47,1)
FEV₁%, średnia (SD)	59,4 (22,6)	55,4 (22,9)	-	-	49,14 (14,9)	50,8 (6,3)	

Na podstawie powyższej charakterystyki osób włączonych do obu badań można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanych grupach interwencyjnych były do siebie zbliżone pod względem ocenianych cech demograficznych, jak i klinicznych. Do grup włączono pacjentów w wieku średnio 20 - 21 lat (od 6-7 do 55-56 lat). Nieco starsi pacjenci kontynuowali leczenie w ramach fazy extension badania *Hodson 2002*. W obu badaniach włączono nieco więcej mężczyzn niż kobiet (odpowiednio 51 – 56% vs 43 – 48%). W fazie extension przewaga liczebna mężczyzn w grupach wzrosła. Średni odsetek wartości należnej wynosił 49 – 59% i był nieznacznie wyższy w badaniu *Hodson 2002*.

4.3.3. Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności klinicznej w porównaniu pośrednim uwzględniono wyniki dotyczące zmiany wartości należnej FEV₁%, stopnia dyscypliny terapeutycznej oraz opisowego porównania oporności na substancje czynne zastosowane w leczeniu. Podjęto również próbę porównania skuteczności klinicznej obu ocenianych interwencji w długim okresie (5-6 miesięcy) w oparciu o zmianę odsetka wartości należnej FEV₁.

4.3.3.1. Wartość należna FEV₁% po 4 tygodniach leczenia

W badaniach *FREEDOM* i *Hodson 2002* przedstawiono wyniki dotyczące zmiany wartości należnej FEV₁% 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.

Poniżej w tabeli przedstawiono dane pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego CDPI vs CNEB dla ocenianego punktu końcowego.

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Tabela 46. Zmiana wartości należnej FEV₁% po 4 tygodniach leczenia względem *baseline*; CDPI vs CNEB (przez TIS); FREEDOM, Hodson 2002

Badanie	Interwencja	n	Średnia zmiana (SD)	MD (95% CI)	GRADE
CDPI vs TIS					
FREEDOM (II A)	CDPI	172	0,84 (17,70) [^]	-1,43 (-5,18; 2,32)	wysoka
	TIS	187	2,27 (18,56) [^]		
TIS vs CNEB					
Hodson 2002 (II A)	TIS	50	3,71 (8,38) ^{^^}	3,49 (-0,27; 7,25)	wysoka
	CNEB	59	0,22 (11,60) ^{^^}		
WYNIK PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO					
CDPI vs CNEB: Fixed model pooled effect MD = 2,06 (95%CI: -3,25; 7,37)					wysoka

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

^{^^}Obliczono poprzez konwersję wyniku % zmiany FEV₁% w.n. (odsetka) na zmianę FEV₁% w.n. (średnią) przy użyciu wzoru podanego przez autorów badania Hodson 2002;

Przeprowadzona analiza porównawcza wskazuje, iż brak jest znamiennych statystycznie różnic pomiędzy analizowaną interwencją (CDPI), a komparatorem (CNEB) w zakresie zmiany wartości należnej FEV₁% dla 4-tygodniowego okresu obserwacji. Różnica średnich zmian wynosi MD = 2,06 (95% CI: -3,25; 7,37) (p=0,45).

4.3.3.2. Wartość należna FEV₁% po 5 miesiącach leczenia

W ramach analizy pośredniej autorzy niniejszego przeglądu podjęli próbę interpretacji uzyskanych wyników w ramach ocenianego punktu końcowego w długim okresie obserwacji (5 – 6 miesięcy).

Dostępne wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47. Zmiana odsetka wartości należnej FEV₁ (FEV₁% 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 ₁ % w.n.	Różnica średnich zmian w % (95% CI)	p-value	GRADE
CDPI vs TIS						
FREEDOM (II A)	CDPI	183	0,964 (0,1994) ^{^^}	-0,97 (-2,74; 0,86) ^{^^}	0,29&	wysoka
	TIS	190	0,986 (0,1898) ^{^^}			
TIS vs CNEB						
Hodson 2002 (II A)	TIS	10	1,75*	6,15*	-	niska [^]
	CNEB	11	-4,4*			

[^]nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych.

^{^^}Średnie zmiany z SD z log (transformacja logarytmiczna danych z obliczoną skorygowaną różnicą średnich zmian;

*Wartości oszacowane na podstawie miesięcznej zmiany (nachylenia) FEV₁% obliczonej przez autorów badania

Uzyskane wyniki dla porównania CDPI vs TIS (różnica średniej zmiany FEV₁% (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 jest co najmniej nie gorsza od terapii CNEB w długim okresie leczenia i obserwacji (5-6 miesięcy).

4.3.3.3. 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. Dla powyższego punktu końcowego się na wykonanie analizy pośredniej CDPI vs CNEB poprzez wspólny komparator TIS mimo rozbieżności w długości trwania obserwacji. Z uwagi na jedyne dostępne dane dla dwóch form podania tej samej substancji czynnej, mające wpływ na jakość życia pacjenta. Istotne jest, iż dane dla krótszego okresu obserwacji dotyczą porównania TIS vs CNEB (dla komparatora), a więc prawdopodobnie wnoszą korzystniejsze wyniki względem danych dla dłuższego okresu obserwacji. Dodatkowo, z uwagi na występujące w początkowym okresie leczenia CDPI zdarzenia niepożądane związane z kaszlem, mogą implikować gorsze wyniki dla *compliance* w grupie analizowanej interwencji. Zatem, biorąc pod uwagę dwa powyższe przybliżenia w opinii autorów niniejszej analizy porównanie pośrednie CDPI vs CNEB nawet dla różnych okresów obserwacji (dłuższego dla porównania CDPI z TIS) wniesie istotne informacje odnośnie tego punktu końcowego.

Poniżej w tabeli przedstawiono dane pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego CDPI vs CNEB dla ocenianego punktu końcowego

Tabela 48. Stopień dyscypliny terapeutycznej (*compliance*) ≥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
CDPI vs TIS						
<i>FREEDOM</i> (II A)	CDPI	24 tygodnie	183	122 (66,7 [^])	0,83 (0,54; 1,29)	wysoka
	TIS		191	135 (70,7 [^])		
TIS vs CNEB						
<i>Hodson 2002</i> (II A)	TIS	4 tygodnie	53	52 (98,1)	7,70 (0,93; 63,76)	wysoka
	CNEB		62	54 (87,1)		
WYNIK PORÓWNANIA POŚREDNIEGO						

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	n	n (%)	OR (95% CI)	GRADE
CDPI vs CNEB: Fixed model pooled effect OR = 6,39 (0,74; 55,33)						wysoka

^aDane zaczerpnięte z przeglądu *Tappenden 2013* [9].

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania *compliance* ≥75% pomiędzy grupą poddawaną leczeniu kolistyną w postaci suchego proszku do inhalacji; CDPI) a grupą stosującą kolistynę w nebulizacji.

4.3.3.4. Ocena oporności *P. aeruginosa* na antybiotykoterapię

Autorzy obu badań przedstawili dane mikrobiologiczne dotyczące oceny oporności *Pseudomonas aeruginosa* na stosowaną antybiotykoterapię. Ze względu na brak precyzyjnych danych i spójnego okresu obserwacji wyniki dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w sposób opisowy, w celu unaocznienia problemu narastania oporności na tobramycynę w trakcie antybiotykoterapii.

W badaniu *FREEDOM* odsetek izolatów opornych na kolistynę w obu grupach terapeutycznych po 24 tygodniach leczenia był niski (≤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 ≥ 4mg/l przed leczeniem vs 49% po 4 tygodniach leczenia) z jednoczesnym spadkiem odsetka pacjentów zakażonych szczepami opornymi na kolistynę (27% vs 16%).

5. DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

5.1. Cel i zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji tj. produktu leczniczego Colobreathe® stosowanego w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku 6 lat i powyżej.

Autorzy niniejszego opracowania dokonali obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem kolistymetatu sodowego (Colobreathe®).

Wybór i zakres zdarzeń niepożądanych uwzględniony w analizie zgodnie z zaleceniami HTA [1] przedstawiono w oparciu o informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla preparatu Colobreathe®. Dodatkowo zgodnie z minimalnymi wymaganiami jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją [6] przeszukano również strony internetowe następujących instytucji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa leku: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [4], European Medicines Agency [2], Food and Drug Administration [3]. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.07.2015 r.

W niniejszym rozdziale zamieszczono dane z okresowego raportu o bezpieczeństwie – PSUR.

5.2. Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane na podstawie danych przedstawionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Colobreathe® [5]

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.

Inhalacja może wywołać kaszel lub skurcz oskrzeli, które mogą być kontrolowane przez odpowiednie leczenie poprzedzające za pomocą wziewnych beta₂-mimetyków.

Zarejestrowane w trakcie powyższego badania zdarzenia niepożądane przedstawiono w podziale zgodnym z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz z częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $\geq 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (posiadane dane nie są wystarczające). Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Tabela 49 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stosowaniem produktu leczniczego Colobreathe® obserwowane w badaniach [5]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania				
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość na lek			X		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Wahania wagi ciała, obniżony apetyt			X		
Zaburzenia psychiczne	Niepokój			X		
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia równowagi, ból głowy		X			
	Drgawki, senność			X		
Zaburzenia ucha i błędnika	Szum w uszach		X			
	Uczucie zatłoczonych uszu			X		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność, kaszel, chrypka, podrażnienie gardła	X				
	Krwiopłucie, skurcz oskrzeli, astma, świsty oddechowe, dyskomfort w klatce piersiowej, zakażenie dolnych dróg oddechowych, produktywny kaszel, rzęzenie w płucach		X			
	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				X	
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Zaburzenia smaku	X				
	Wymioty, nudności		X			
	Biegunka, ból zębów, nadmierne wydzielanie śliny, wzdęcia			X		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów		X			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Białkomocz			X		
Zaburzenia	Gorączka, osłabienie, zmęczenie		X			

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania				
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
ogólnoustrojowe i stany w miejscu podania	Pragnienie			X		
Nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych	Obniżenie natężonej objętości wydechowej		X			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Błędne podanie leku			X		

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%).

5.3. Okresowy raport o bezpieczeństwie – PSUR [10]

[Redacted content]

Colobreathe® (kolistymetaz sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

[Redacted Title]

[Redacted Title]

[Redacted Title]

[Redacted]	[Redacted]				
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]			■	■	■
[Redacted]		■	■	■	■
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]			■	■	■
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]		■	■	■	■
[Redacted]					
[Redacted]			■	■	■
[Redacted]					

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

[Redacted content]

5.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA i URPL

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 dożyłej. Ze względu na fakt, iż przedmiot analizy stanowi postać DPI nie przedstawiono odnalezionych danych.

5.5. Bezpieczeństwo na podstawie badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo Colobreathe® we wnioskowanej populacji

5.5.1. Wyniki wyszukiwania

W wyniku wyszukiwania i konsultacji ze Zleceniodawcą zidentyfikowano 1 badanie, którego wyniki zaprezentowano jedynie w postaci doniesień konferencyjnych. W analizowanym badaniu upubliczniono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji, również pośrednio poprzez parametry farmakokinetyczne.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższym podrozdziale.

5.5.1.1. Badanie *Goldman 2013* [7]

Szczegółową charakterystykę badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Tabela 51. Charakterystyka badania *Goldman 2013*

Badanie	<i>Goldman 2013 (IVC)</i>	
Ocena w skali Jadad	nd	
Liczba ośrodków	wiełośrodkowe	
Metodyka	typ badania	badanie typu <i>single arm</i>
	randomizacja	nd
	zaślepienie	badanie typu <i>open-label</i>
	hipoteza badawcza	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
Oceniane punkty końcowe	<u>Parametry farmakokinetyczne</u>	
	<u>Bezpieczeństwo:</u> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane, • zgony, • ciężkie zdarzenia niepożądane, • zmiany w parametrach laboratoryjnych, • ocena funkcji płuc. 	
Utrata pacjentów z badania	nie utracono żadnego z pacjentów	
Źródła finansowania	bd	
Publikacje do badania/Inne źródła danych	<i>Goldman 2013 [7], Riethmueller 2013 [8], Su 2014 [9]</i>	

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania.

Tabela 52. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania *Goldman 2013*

Badanie	<i>Goldman 2013</i>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek 6-60 lat; • Chorzy na mukowiscydozę z przewlekłą infekcją płuc wywołaną przez <i>P. aeruginosa</i>, zdefiniowaną jako: <ul style="list-style-type: none"> - ≥50% próbek (minimum 3) pozytywnych w kierunku <i>P. aeruginosa</i> w trakcie 12 miesięcy przed podaniem kolistymetatu sodowego; - pozytywny wynik 2 próbek płwociny lub wymazu z gardła w kierunku <i>P. aeruginosa</i> w trakcie 6 miesięcy przed podaniem kolistymetatu sodowego; • Wartość należąca FEV₁ > 25%

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Goldman 2013
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Wystąpienie objawów zaostrzenia oddechowego w trakcie 7 dni przed podaniem kolistymetatu sodowego ; • Wcześniejsze leczenie skutkujące trwałym ograniczeniem zakażenia <i>P. aeruginosa</i>; • Przyjmowanie wziewnych antybiotyków w okresie 72h przed podaniem kolistymetatu sodowego; • Aktywna infekcja wywołana przez <i>Burkholderia</i> lub alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna

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.

Szczegółową charakterystykę pacjentów biorących udział w badaniu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania Goldman 2013

Cecha populacji/parametr	Goldman 2013				
	Dzieci (6-12 lat)	Nastolatki (13-17 lat)	Dorośli (18 -60 lat)	Ogółem	
Liczebność, N	11	14	9	34	
Wiek, średnia w latach (SD) [mediana]	9,5 (1,51) [9,0]	14,4 (1,45) [14,0]	28,8 (6,42) [26,0]	16,6 (8,41) [14,0]	
Płeć, n (%)	męska	3 (27)	7 (50)	6 (67)	16 (47)
	żeńską	8 (73)	7 (50)	3 (33)	18 (53)
Czas od diagnozy CF, średnia w latach (SD) [mediana]	7,15 (3,176) [6,9]	10,41 (4,488) [11,75]	24,39 (10,355) [26,40]	13,06 (9,306) [11,40]	

Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 54. Ocena bezpieczeństwa (Goldman 2013)

Rodzaj	n (%)	GRADE
Zgony	0 (0)	średnia ¹
SAEs	0 (0)	średnia ¹
Liczba pts z AEs związane z leczeniem	6 (17,6)*	średnia ¹

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Rodzaj	n (%)	GRADE
AEs związane z leczeniem – liczba zdarzeń	8	średnia ¹

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.¹Dane na podstawie doniesień konferencyjnych.

Autorzy badania podali ponadto informację, iż nie zarejestrowano 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 obturację oskrzeli.

W badaniu ponadto przedstawiono szczegółowe wyniki dotyczące oceny parametrów farmakokinetycznych. W niniejszym dokumencie zrezygnowano ze szczegółowej analizy profilu farmakokinetycznego. Zdecydowano jedynie o przedstawieniu interpretacji i wniosków zaprezentowanych przez autorów badania *Goldman 2013*, rzutujących na profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Wnioski na podstawie profilu farmakokinetycznego:

- 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.

6. WNIOSKI

6.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

Celem niniejszej analizy była ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Colobreathe® (kolistymetat sodowy w postaci proszku do inhalacji) w porównaniu z aktualnie stosowanymi opcjami terapeutycznymi w populacji docelowej: kolistyną w nebulizacji i tobramycyną w nebulizacji w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku 6 lat i powyżej.

Mukowiscydoza, inaczej zwłóknienie torbielowate (ang. *cystic fibrosis*, CF), jest genetycznie uwarunkowanym zaburzeniem wydzielania przez gruczoły zewnątrzwydzielnicze. Mukowiscydoza należy do chorób rzadkich,

[REDACTED]

[REDACTED] Częstość nowych zakażeń w Polsce szacowana jest na 20-30 rocznie. Szacuje się, że około 90% chorych na mukowiscydozę umiera wskutek choroby płuc wywołanej przez *P. aeruginosa* [21].

Należy podkreślić, iż choroby rzadkie, jako poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa, uznane zostały za priorytetowy obszar działań w zakresie zdrowia publicznego Unii Europejskiej i uzyskały podstawowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących ochrony zdrowia i badań naukowych. Dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków stosowanych w chorobach rzadkich jest zagadnieniem trudnym, z uwagi na częsty brak leków porównawczych oraz n ograniczoną ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach.

Tym bardziej na podkreślenie zasługuje fakt, iż w przypadku ocenianej interwencji Colobreathe® zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne, a więc źródła danych o najwyższej wiarygodności w odniesieniu do badań pierwotnych, w których kolistymetat sodowy w postaci suchego proszku do inhalacji porównywany był z kolistyną w nebulizacji (COLO/DPI/02/05) lub z tobramycyną w nebulizacji (FREEDOM). Dodatkowo zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego z kolistyną w nebulizacji poprzez wspólną grupę referencyjną – tobramycynę, również w oparciu o badania RCT.

W świetle przeprowadzonej analizy statystycznej w oparciu o dane z badania FREEDOM można wnioskować, że leczenie kolistymetatem sodowym w postaci suchego proszku do inhalacji (CDPI) w analizowanej populacji jest terapią o nie gorszej skuteczności względem tobramycyny podawanej w nebulizacji (w zakresie oceny funkcji płuc: zmiana wartości należnej FEV₁% w 24 tygodniu względem wartości wyjściowych). Otrzymane wyniki potwierdzają także porównywalny profil bezpieczeństwa obu interwencji. Leczenie kolistymetatem sodowym w postaci suchego proszku do inhalacji (Colobreathe®), mimo występujących AEs (istotnie większa częstość AEs związanych z układem oddechowym) jest terapią bezpieczną i ogólnie dobrze tolerowaną.

Dane uwzględnione w porównaniu Colobreathe® z kolistyną w nebulizacji wskazują na porównywalną skuteczność obu opcji terapeutycznych (zarówno w oparciu o porównanie bezpośrednie) w zakresie oceny funkcji płuc (zmiana FEV₁% oraz FVC). Analiza przeprowadzona w ramach porównania pośredniego potwierdziła uzyskany wynik odnośnie braku różnic we wpływie zastosowanej terapii na zmianę odsetka FEV₁.

Analogicznie jak w porównaniu z tobramycyną i w tym przypadku (porównanie bezpośrednie) wykazano wyższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z układem oddechowym: m.in. kaszlu, podrażnienia gardła i zaburzeń smaku.

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Należy jednak wziąć pod uwagę fakt, iż powyższe zdarzenia niepożądane mają charakter przemijający, i jak wskazują dane z badania *FREEDOM*, ich częstość raportowania maleje wraz ze wzrostem długości terapii do poziomu komparatora.

Początkowe nasilenie wymienionych zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie wynika z wysokiej depozycji płucnej kolistymetatu sodowego (*Colobreathe®*) i mniejszymi stratami leku przed dotarciem do płuc.

Wyniki badania *Su 2014* zamieszczone w dyskusji do niniejszego dokumentu wskazują bowiem, iż podanie kolistymetatu sodowego w postaci suchego proszku za pomocą inhalatora (DPI) wiąże się ze statystycznie istotnie wyższą depozycją ustno-gardłową w porównaniu z postacią do nebulizacji; ale zarazem niższą depozycją w ustniku inhalatora oraz istotnie niższą w urządzeniu i kapsułce. Powyższe obserwacje świadczą o wyższości CDPI nad CNEB biorąc pod uwagę straty leku generowane podczas inhalacji (depozycja w urządzeniu/kapsułce/ustniku).

Średnia dawka kolistymetatu sodowego dostarczonego do płuc była prawie 2-krotnie wyższa u pacjentów, którym podawano substancję czynną za pomocą inhalatora proszkowego *Turbospin®* w porównaniu z kolistyną do nebulizacji. Obliczone różnice średnich w sposób istotny statystycznie wskazują na wyższość kolistymetatu sodowego w postaci suchego proszku do inhalacji w stosunku do postaci nebulizowanej w kontekście dawki leku zdeponowanej w płucach.

W dyskusji do niniejszego dokumentu zamieszczono również dane opisujące wczesne doświadczenia ze stosowania produktu leczniczego *Colobreathe®* jednego z ośrodków z Wielkiej Brytanii leczących pacjentów z mukowiscydozą. Analizie poddano pacjentów, którzy zmienili leczenie z CNEB na ocenianą interwencję ze względu na nietolerancję kolistyny w nebulizacji bądź niski stopień dyscypliny terapeutycznej w długim okresie (*adherence*) w odniesieniu do kolistyny.

W grupie chorych z początkowym niskim stopniem dyscypliny terapeutycznej w odniesieniu do kolistyny w nebulizacji, estymowany *adherence* był istotnie wyższy podczas leczenia postacią DPI - mediana 100% dawek vs 50% dawek dla CNEB. Ponadto pacjenci biorący udział w badaniu podkreślali, że *Colobreathe®* jest łatwiejszy w obsłudze oraz aplikacja leku jest mniej czasochłonna w porównaniu z nebulizatorem.

Na statystycznie istotnie łatwiejszy w obsłudze inhalator *Turbospin®* w porównaniu do nebulizatora, za pomocą którego aplikowano tobramycynę, wskazują również wyniki uzyskane w badaniu *FREEDOM*.

Uzyskane dane sugerują zatem, iż kolistymetat sodowy w postaci suchego proszku do inhalacji (*Colobreathe®*) jest bardziej preferowaną formą leczenia w porównaniu z kolistyną w nebulizacji, pomimo, iż jak wskazują doniesienia z badań klinicznych początkowy okres terapii wiąże się z niedogodnością w postaci większej częstości występowania kaszlu, podrażnienia gardła i zaburzeń smaku.

Zatem można wnioskować, iż oceniana interwencja: *Colobreathe®* stosowana z leczeniu przewlekłych zakażeń płucnych o etiologii *P. aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat jest opcją terapeutyczną o nie gorszej skuteczności w porównaniu z tobramycyną w nebulizacji i porównywalnej skuteczności w odniesieniu do kolistyny w nebulizacji. Profil bezpieczeństwa ocenianych interwencji również jest zbliżony. W tym miejscu należy podkreślić niewątpliwe zalety inhalatorów suchego proszku (DPI; dry powder inhalers), dzięki którym podanie leku drogą wziewną jest szybsze i wygodniejsze (przenośne, możliwość zastosowania w dowolnym miejscu bez dodatkowych problemów tj. dostępność do źródła prądu, proste w obsłudze).

Dodatkowo należy zwrócić uwagę na problem narastania oporności *P. aeruginosa* na antybiotykoterapię. Na podstawie opublikowanych danych można wnioskować o narastaniu oporności na tobramycynę w trakcie leczenia tym antybiotykiem, co wydaje się nie mieć miejsca w przypadku kolistyny – dane z analizowanych badań klinicznych wskazują, iż w trakcie leczenia tobramycyną lub kolistyną stopień oporności na kolistynę pozostaje taki sam lub zmniejsza się, co może mieć związek z unikatowym mechanizmem działania kolistyny w porównaniu do innych antybiotyków.

6.2. Wnioski z poszerzonej analizy bezpieczeństwa

W oparciu o ChPL dla produktu leczniczego Colobreathe® wyodrębniono zdarzenia niepożądane rejestrowane w trakcie przyjmowania ocenianej interwencji w ramach badań klinicznych (łącznie 237 uczestników). Wśród zdarzeń niepożądanych rejestrowanych bardzo często wymieniono: duszność, kaszel, chrypkę, podrażnienie gardła i zaburzenia smaku. Do zdarzeń niepożądanych występujących często zaliczono zaburzenia równowagi, ból głowy, szum w uszach, zaburzenia układu oddechowego (w tym m.in. krwioplucie, skurcz oskrzeli, świsty oddechowe) zaburzenia żołądkowo-jelitowe (wymioty, nudności), bóle stawów zaburzenia ogólnoustrojowe (gorączka, osłabienie, zmęczenie) oraz obniżenie natężonej objętości wydechowej.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo farmakoterapii (EMA, URPL, FDA) nie odnaleziono alertów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Colobreathe®.

Ponadto w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono wyniki badania *Goldman 2013*, wykluczone z analizy głównej ze względu na brak aktywnego komparatora, w którym analizowano m.in. wpływ profilu farmakokinetycznego ocenianej interwencji na bezpieczeństwo farmakoterapii. Autorzy wnioskują, iż 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 zaś, że lek może być stosowany u pacjentów z niewydolnością nerek bez konieczności dostosowywania dawkowania w ww. subpopulacji.

[Redacted content]

7. OGRANICZENIA

Zidentyfikowana i włączona do analizy próba kliniczna *FREEDOM* (COLO/DPI/02/06) dotyczy populacji pacjentów z mukowiscydozą (CF, ang. *Cystic Fibrosis*) w wieku ≥ 6 lat, u których stwierdzono przewlekłe zakażenie płuc wywołane przez *Pseudomonas aeruginosa*. Populacja docelowa jest więc zgodna z populacją występującą w ocenianym eksperymencie.

W związku z procesem rozpatrywania wniosków o objęcie refundacją produktu leczniczego Colobreathe® populacja docelowa dla której uwzględniono wyniki w analizowanym badaniu jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie (tj. leczenie przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat i więcej).

W otwartym badaniu *FREEDOM* w grupie CDPI Colobreathe® stosowano z użyciem inhalatora Turbospin® w terapii ciągłej przez okres 24 tygodni w dawce 1 662 500 j.m. kolistymetatu sodowego (1 kapsułka) dwa razy dziennie, natomiast w grupie TIS tobramycynę w nebulizacji stosowano w terapii cyklicznej w trzech 28-dniowych cyklach po 300 mg/5 ml tobramycyny dwa razy dziennie w postaci nebulizacji przy użyciu nebulizatora PARI LC Plus z odpowiednim kompresorem, przy czym po każdym cyklu następował 28-dniowy okres bez leczenia (*off-period*). Należy podkreślić, iż mimo badania typu *open-label*, oceniający funkcje płuc byli zaślepieni względem terapii stosowanej u danego pacjenta.

We włączonym badaniu wyniki podano dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie (około 6 miesięcy).

Włączone do przeglądu badanie zezwalało na zastosowanie dodatkowego antypseudomonalnego leczenia *jedynie w przypadku* leczenia zaostrzeń oddechowych w długookresowej profilaktyce - przewlekłe leczenie doustne np. cyprofloksacyną lub zaplanowanymi wcześniej cyklami wybranej terapii doustnej lub dożyłnej. Zastosowanie leków dodatkowych może prowadzić do przeszacowania/niedoszacowania wyników eksperymentu. Z uwagi na fakt, iż dodatkowe leczenie jest przyjmowane w obu porównywanych grupach terapeutycznych, ograniczenie nie ma znaczącego wpływu na wiarygodność otrzymanych wyników oraz nie powoduje prze- lub niedoszacowania uzyskanych efektów terapeutycznych w obrębie porównywanych interwencji.

Z uwagi na metodykę badania (typu *non-inferiority*), by wykazać 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 dla tego parametru po 3 cyklach terapii (24-tygodnie), dolna granica 95% przedziału ufności dla *non-inferiority* nie mogła przekroczyć -3% (przy założeniu, że terapia TIS jest o 6% lepsza od placebo). Wyznaczona wielkość próby na 162 pts w jednej grupie została osiągnięta w eksperymencie.

Analizując przedstawione w niniejszej analizie wyniki należy mieć na uwadze następujące zastrzeżenia:

- 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). Dodatkowo przedstawiono wyniki dla populacji PP (*per-protocol*), która uwzględniała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 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);

- 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.

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. [REDACTED]

[REDACTED] co jest zgodne z zaleceniami EMA [14]. 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, zaliczanym 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

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

przeglądu obejmuje pacjentów w wieku ≥6 r.ż., natomiast do badania COLO/DPI/02/05 włączano pacjentów nieco starszych – w wieku ≥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.

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej dla kolistymetatu sodowego w postaci suchego proszku do inhalacji (Colobreathe®) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z CF w wieku ≥6 lat jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego. Z uwagi na zgodność populacji docelowej z populacją pacjentów włączonych do analizy, można mówić o wysokim stopniu przełożenia tych wyników na wyniki dla populacji docelowej objętej wnioskiem refundacyjnym. Przyjęty w publikacji sposób dawkowania CDPI był zgodny z założeniami analizy. Bezpośrednie i pośrednie porównanie efektywności klinicznej ocenianej interwencji dokonano w oparciu o wybrany i umotywowany w analizie problemu decyzyjnego komparator (tobramycyna w nebulizacji, kolistyna w nebulizacji). Wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji.

8. DYSKUSJA

8.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji do przeglądu badań z zastosowaniem produktu leczniczego Colobreathe® nie zastosowano limitów dotyczących interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.) oraz ograniczeń językowych. Celem zawężenia wyników wyszukiwania do populacji docelowej zastosowano limit na jednostkę chorobową „zakażenia płuc wywołane przez *P. aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą”.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, to jest doniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych. Ponadto, przeszukano rejestry badań klinicznych tj. www.clinicaltrials.gov, celem identyfikacji dodatkowych badań z zastosowaniem produktu leczniczego Colobreathe®, których wyniki nie zostały dotychczas opublikowane.

Ze względu na sposób indeksacji haseł w bazach informacji medycznej pierwotnie zaprojektowana strategia wyszukiwania pozwoliła również na identyfikację badań do porównania pośredniego, bez konieczności przeprowadzania odrębnego wyszukiwania.

8.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [16, 17] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dawniej Agencję Oceny Technologii Medycznych) wytyczne HTA [15].

Zgodnie z wytycznymi HTA analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [15]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [16, 17]

Należy w tym miejscu podkreślić, iż dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków stosowanych w chorobach rzadkich związane jest z istotnymi ograniczeniami, do których należy niewątpliwie trudność wykazania aktywnego komparatora, ponieważ często oceniany lek stanowi jedyną terapię rekomendowaną w rozpatrywanym wskazaniu. Jest to zagadnienie trudne także z uwagi na częsty brak badań porównawczych oraz ograniczoną ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach. Jednocześnie ważne jest, aby przy podejmowaniu decyzji refundacyjnej w odniesieniu do powyższej grupy leków nie kierować się tylko tradycyjnie stosowanymi kryteriami (efektywność, bezpieczeństwo, kosztowa efektywność, dane oparte na dowodach – *evidence based data*, dostarczenie efektywnej terapii możliwie największej grupie pacjentów) [18]. Konieczne jest zorientowanie na dobro pacjenta, jego dostęp do wszystkich możliwych metod leczenia [18], stan zdrowia oraz ponoszone przez niego koszty w przypadku leków nierefundowanych [19]. Biorąc pod uwagę częsty brak

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

alternatywnego sposobu leczenia, decyzja dotycząca refundacji leku stosowanego w chorobach rzadkich powinna przede wszystkim zależeć od ciężkości przebiegu choroby, obecności zagrożenia życia oraz korzyści zdrowotnych wynikających ze stosowania takiej terapii [19].

Uwzględniając wskazanie rejestracyjne ocenianej interwencji jako potencjalne komparatory dla Colobreathe® (kolistymetat sodowy w postaci suchego proszku do inhalacji) rozważano leki stosowane i zalecane przez wytyczne kliniczne oraz agencje HTA, leki finansowane i najczęściej stosowane w Polsce.

Zgodnie z wytycznymi zagranicznymi (światowymi): ECFS, CFF i ERS/ISAM aktualnie stosuje się tobramycynę i kolistynę zarówno w nebulizacji, jak i w postaci proszku do inhalacji (DPI), choć amerykańskie wytyczne wskazują na brak dowodów naukowych odnośnie skuteczności kolistyny. Jednocześnie wszystkie ww. wytyczne zagraniczne dodatkowo rekomendują aztreonam w nebulizacji. Natomiast Polskie wytyczne z 2009 roku zalecają leczenie ciągłe kolistyną w nebulizacji lub sekwencyjne tobramycyną w nebulizacji [21].

Agencje NICE i HAS zgodnie wskazują jako najwłaściwszy komparator kolistynę w nebulizacji (lek I wyboru), i dodatkowo tobramycynę w nebulizacji, choć NICE narzuca ograniczenie dla stosowania tobramycyny jedynie do chorych, którzy nie tolerują kolistyny w nebulizacji. Dodatkowo HAS opowiada się pozytywnie również odnośnie tobramycyny DPI oraz aztreonamu w nebulizacji [21].

W Polsce refundowane ze środków publicznych 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 kolastyny [21].

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Natomiast tobramycyna stosowana jest w zależności od tolerancji na kolistynę w ramach programu lekowego znacznie rzadziej [21].

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 [REDAKTOWANE] stanowią adekwatne komparatory dla kolistyny w postaci proszku do inhalacji (DPI) [21].

Tobramycyna DPI, rozważana jako potencjalny komparator (ten sam sposób podania co analizowana interwencja), ostatecznie nie spełniła kryteriów wyboru głównie ze względu na brak jej stosowania w polskiej praktyce klinicznej, brak rekomendacji PTM oraz brak refundacji w Polsce. Aztreonam w nebulizacji również nie został wybrany jako komparator, gdyż nie jest zalecany w Polsce, [REDAKTOWANE] a jego refundacja jest ograniczona (w ramach importu docelowego).

8.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Zgodnie z założeniami problemu decyzyjnego [21] analizowaną populację docelową stanowią pacjenci z mukowiscydozą (CF, ang. *Cystic Fibrosis*) w wieku ≥ 6 lat, u których stwierdzono przewlekłe zakażenie płuc wywołane przez *Pseudomonas aeruginosa*.

Kryteria włączenia pacjentów w próbie klinicznej *COLO/DPI/02/05* zostały jasno sprecyzowane i opisują populację docelową określoną w kryteriach włączenia do analizy, nieznaczna niezgodność można zauważyć w kontekście wieku – do próby klinicznej włączano pacjentów ≥ 8 r.ż. Wybrana populacja zawiera się w populacji określonej na podstawie zarejestrowanego wskazania do stosowania produktu leczniczego Colobreathe® [20].

Pacjentom w grupie ocenianej interwencji (DPI) podawano kolistymetat sodowy 2 razy dziennie w dawce 125 mg (1 662 500 j.m.) za pomocą urządzenia Turbospin®. Zatem sposób dawkowania produktu leczniczego objętego analizą był również zbieżny z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla Colobreathe®. Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili obecnie obowiązujące wytyczne EMA z 2009 roku [14].

W omawianym badaniu oceniano punkty końcowe o istotnym znaczeniu zarówno dla oceny skuteczności jak i o bezpośrednim znaczeniu dla chorych z mukowiscydozą – parametry FEV₁%, FVC oraz jakość życia.

Okres obserwacji w odniesieniu do oceny bezpieczeństwa był co prawda krótszy w odniesieniu do wytycznych EMA, niemniej jednak jak pokazują wyniki badań z dłuższym okresem obserwacji (*FREEDOM*) największe nasilenie zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem Colobreathe® występuje w trakcie pierwszych 4 tygodni leczenia. W dalszym okresie dochodzi do stabilizacji częstości do poziomu komparatora. Zatem można przyjąć, że założony okres obserwacji w badaniu *COLO/DPI/02/05* jest wystarczający do oceny częstości występowania najbardziej typowych zdarzeń niepożądanych dla leków podawanych w postaci suchego proszku do inhalacji.

Podsumowując powyższe, wydaje się, iż zastosowany w badaniu schemat leczenia oraz wybór ocenianych efektów zdrowotnych pozwalają uznać, że uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji docelowej.

Włączone do porównania pośredniego badanie kliniczne *Hodson 2002* cechuje się ściśle sprecyzowanymi kryteriami włączenia, które są zgodne z populacją docelową analizy (pacjenci ≥ 6 r.ż., z mukowiscydozą i przewlekłym zakażeniem płuc o etiologii *Pseudomonas aeruginosa*).

Pacjentom w grupie CNEB podawano kolistymetat sodowy w postaci do nebulizacji (80 mg leku rozpuszczone w 3 ml soli fizjologicznej bez konserwantów) przy użyciu nebulizatora Ventstream™, natomiast w grupie TIS – tobramycynę w nebulizacji (300 mg/5 ml roztworu, nebulizator PARI LC PLUS™). Oba leki podawano 2 razy dziennie, przez okres 4 tygodni.

W badaniu *Hodson 2002* oceniano punkty końcowe o istotnym znaczeniu dla oceny skuteczności leczenia (m.in. parametr FEV₁%, MIC tobramycyny i kolistyny) podczas 4-tygodniowego okresu leczenia.

Kryteria włączenia do badania *FREEDOM* były również bardzo precyzyjnie określone tj. do badania włączono chorych na mukowiscydozę z obecnym i udokumentowanym przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa* w wieku co najmniej 6 lat i więcej, u których występował stabilny stan kliniczny oraz parametr FEV₁ wynosił 25 – 75% wartości należnej.

Pacjenci losowo przydzieleni do grupy CDPI stosowali produkt leczniczy Colobreathe® z użyciem inhalatora Turbospin® w terapii ciągłej przez okres 24 tygodni w dawce 1 662 500 j.m. kolistymetatu sodowego (1 kapsułka) dwa razy dziennie. Natomiast pacjenci przydzieleni do grupy TIS (tobramycyna w nebulizacji) stosowali w terapii cyklicznej w trzech 28-dniowych cyklach po 300 mg/5 ml tobramycyny dwa razy dziennie w postaci nebulizacji przy użyciu nebulizatora PARI LC Plus z odpowiednim kompresorem, przy czym po każdym cyklu następował 28-dniowy okres bez leczenia (*off-period*). Choć obie interwencje były podawane wziewnie,

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

CDPI nie wymagało zasilania elektrycznego, gdyż lek był podawany przy użyciu łatwego w obsłudze i wygodnego inhalatora Turbospin®. Tobramycyna (TIS) wymagała dłuższego czasu administracji leku z użyciem nebulizatora PARI LC Plus, który musiał być utrzymywany w warunkach sterylnych.

Okres obserwacji w analizowanym badaniu klinicznym (24 tygodnie) uznano za wystarczający do oceny skuteczności klinicznej badanych leków, jak również zgodny z zaleceniami EMA.

Okres leczenia pacjentów wynoszący 24 tygodnie oraz liczebności populacji (po ponad 180 pacjentów na grupę) pozwala uznać, że uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej. Zastosowana dawka oraz długość stosowania ocenianej interwencji, była zgodna z Charakterystyką produktu leczniczego. Dodatkowo na podkreślenie zasługuje fakt, iż 5 spośród 66 centrów medycznych biorących udział w badaniu to ośrodki z Polski.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania. Punktami końcowymi ocenianymi w raporcie powinny być klinicznie istotne efekty zdrowotne.

Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie metodologicznych wytycznych EMA [14], opinii eksperta medycznego oraz dostępności danych w zakresie punktów końcowych analizowanych w zidentyfikowanych badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej, w której stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii.

Mając na uwadze powyższe, ostatecznie do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej wybrano następujące punkty końcowe:

skuteczność:

- ocenę funkcji płuc (zmiany FEV₁%, FVC oraz FEF₂₅₋₇₅),
- ocenę zaostrzeń (częstość wystąpienia zaostrzeń, czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia),
- dodatkową antybiotykoterapię antypseudomonalną (liczba i odsetek stosujących dodatkową antybiotykoterapię, czas do zastosowania pierwszej dodatkowej antybiotykoterapii, czas trwania dodatkowej antybiotykoterapii),
- stopień dyscypliny terapeutycznej (*compliance*),
- jakość życia (CFQ-R),
- preferencje pacjenta,
- ocenę leczenia w opinii pacjenta (łatwość obsługi inhalatora),
- ocenę oporności *P aeruginosa* na antybiotyki (MIC₅₀, MIC₉₀);

bezpieczeństwo:

- utratę z leczenia;
- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious AEs*);

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- zdarzenia niepożądane (AEs).

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej dla kolistymetatu sodowego w postaci suchego proszku do inhalacji (Colobreathe®) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z CF w wieku ≥6 lat jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego. Z uwagi na zgodność populacji docelowej z populacją pacjentów włączonych do analizy, można mówić o wysokim stopniu przełożenia tych wyników na wyniki dla populacji docelowej objętej wnioskiem refundacyjnym. Przyjęty w publikacji sposób dawkowania CDPI był zgodny z założeniami analizy. Bezpośrednie i pośrednie porównanie efektywności klinicznej ocenianej interwencji dokonano w oparciu o wybrany i umotywowany w analizie problemu decyzyjnego komparator (tobramycyna w nebulizacji, kolistyna w nebulizacji). Czas leczenia oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji.

Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację można uznać, iż uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

8.4. Wiarygodność wewnętrzna

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych wg AOTMiT wszystkie badania uwzględnione w analizie głównej należą do kategorii II A co oznacza, że stanowią poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne z randomizacją i reprezentują najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych.

W badaniu *COLO/DPI/02/05* zastosowano randomizację z wykorzystaniem listy randomizacyjnej w stosunku 1:1 ze stratyfikacją wiekową (4 pacjentów <14 r.ż. i 4 pacjentów ≥ 14 r.ż. w każdej z badanych grup). Autorzy przeglądu NHS, którzy posiadali dostęp do danych zawartych w submisji *Forest Laboratories* uznali tą metodę randomizacji za właściwą. Publikacje do badania *COLO/DPI/02/05* nie pozwalają na wyciągnięcie wniosków dotyczących utajnienia randomizacji (*allocation concealment*).

Próbie klinicznej włączonej do przeglądu przyporządkowano 3 na 5 możliwych do uzyskania punktów w skali Jadad, co oznacza, że badanie to cechuje umiarkowana wiarygodność. W omawianej próbie klinicznej porównującej kolistynę w postaci suchego proszku do inhalacji oraz kolastynę do nebulizacji nie zastosowano maskowania, zatem pacjenci oraz osoby przeprowadzające eksperyment posiadały informacje na temat przynależności pacjentów do danej grupy terapeutycznej. Zaślepienie próby w przypadku badanych interwencji byłoby jednak trudne do realizacji ze względu na drogę podania leku (inhalacja/nebulizacja), ponadto substancja podawana różnymi drogami może różnić się smakiem. W badaniu *COLO/DPI/02/05* zawarto szczegółowe informacje dotyczące utraty pacjentów z leczenia. Dostępne publikacje nie pozwalają na jednoznaczne określenie hipotezy badawczej próby klinicznej *COLO/DPI/02/05* (*superiority/non-inferiority/equivalence*).

Pierwszorzędowy punkt końcowy – bezpieczeństwo – analizowano dla zmodyfikowanej populacji ITT, tzn. pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej 1 dawkę leku w jednym ze schematów leczenia.

Eksperyment *FREEDOM* cechuje również umiarkowana wiarygodność w zakresie efektywności klinicznej ocenianej terapii (badanie otrzymało 3 punkty na 5 możliwych – opisana i prawidłowo przeprowadzona randomizacja i dostępna dokładna informacja o utracie pacjentów z badania, choć brak zaślepienia - ocena parametrów funkcji płuc była przeprowadzona z zaślepieniem).

Centralny proces randomizacji zapewnił ukrycie kodu alokacji pacjentów do grup (ang. *allocation concealment*). Jak wiadomo ukrycie kodu przypisania zapobiega wystąpieniu błędu selekcji, ponieważ osoby dokonujące selekcji chorych na podstawie kryteriów włączenia nie mają możliwości przewidzenia, do jakiego leczenia zostanie przypisany pacjent, jeżeli zgodzi się na udział w badaniu.

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Badanie *FREEDOM* zaprojektowano w metodyce *non-inferiority* umożliwiającej wykazanie że testowana interwencja lekowa (CDPI) jest nie mniej skuteczna niż technologia alternatywna (TIS) w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego tj. oceny funkcji płuc: względnej zmiany FEV₁% wartości należącej względem wartości wyjściowych dla tego parametru po 3 cyklach terapii (24-tygodnie). W oparciu o 2-stronny dwu grupowy test t na poziomie istotności 0,05 i przy 16% odchyleniu standardowym (SD) udowodniono efektywność leczenia CDPI, jeśli dolna granica 95% przedziału ufności dla *non-inferiority* nie była większa niż - 3% przy założeniu, że terapia TIS jest o 6% lepsza od placebo. Wielkość próby wyznaczona na 162 pts w jednej grupie (spełnienie *non-inferiority* CDPI vs TIS) została osiągnięta.

W badaniu autorzy analizowali wyniki dotyczące skuteczności dla populacji ITT (*intention-to-treat*) i PP (*per protocol*), jednak w analizie nie zachowano kryteriów ITT. Autorzy badania definiują populacje: *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). Populacja PP uwzględniała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy 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). Bezpieczeństwo terapii analizowano dla populacji *safety*, czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę analizowanego leczenia (186 pts vs 193 pts). Populacja *safety* jest prawie równa populacji ITT (poza 1 pt, który nie otrzymał żadnego leczenia i przerwał badanie zaraz po randomizacji).

Badaniu *Hodson 2002* przyznano 2 na 5 możliwych do uzyskania punktów w skali Jadad, co oznacza, że badanie to cechuje niska wiarygodność. W analizowanym badaniu zastosowano randomizację w stosunku 1:1, ze stratyfikacją wiekową (6-12 r.ż., 13-17 r.ż., ≥18 lat) i względem ośrodków badawczych. W dostępnych źródłach nie zamieszczono informacji dotyczącej metody oraz utajnienia randomizacji. W omawianej próbie klinicznej porównującej kolistynę z tobramycyną podawane w nebulizacji nie zastosowano maskowania, zatem pacjenci oraz osoby przeprowadzające eksperyment posiadały informacje na temat przynależności pacjentów do danej grupy terapeutycznej. W badaniu *Hodson 2002* zawarto szczegółowe informacje dotyczące utraty pacjentów z leczenia. Dostępne dane nie pozwalają na określenie hipotezy badawczej próby *Hodson 2002* (*superiority/non-inferiority/equivalence*).

Pierwszorzędowy punkt końcowy – zmianę FEV₁% – analizowano dla zmodyfikowanej populacji ITT, tzn. pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej 1 dawkę leku w jednym ze schematów leczenia.

8.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań. Przegląd należy uznać za systematyczny, jeśli spełnia 4 spośród 5 poniższych kryteriów (*Cook 1997*):

- Sprecyzowane pytanie kliniczne;
- Pełna strategia wyszukiwania;
- Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych;
- *Critical appraisal* tj. krytyczna analiza włączonych badań;
- Prawidłowa jakościowa i/lub ilościowa synteza wyników włączonych do opracowania badań klinicznych.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w bazach informacji medycznej przeprowadzono do dnia 06.07.2015 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach od 2010 roku do

dnia wyszukiwania (ang. „present”). Zgodnie z „minimalnymi wymaganiami” dla analiz składanych w uzasadnieniu do wniosku o refundację oraz polskimi Wytycznymi HTA w niniejszym rozdziale wskazano opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych. Zamieszczono również podstawową charakterystykę odnalezionych prac i podsumowanie wyników dotyczących predefiniowanych porównań.

Wyszukiwanie wstępne doprowadziło do odnalezienia 9 przeglądów systematycznych, z których 5 przeglądów systematycznych zostało uwzględnionych w niniejszym raporcie HTA. W przeglądach tych oceniano m.in. efektywność kliniczną kolistymetatu sodowego w postaci suchego proszku do inhalacji w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc o etiologii *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą (szczegółowe referencje zamieszczono w piśmiennictwie):

- *Tappenden 2013* [5];
- *Uttley 2013* [6];
- *Conole 2014* [7];
- *Koerner-Rettberg 2014* [8];
- *Maiz 2013* [9].

Autorzy raportu dokonali pełnej weryfikacji referencji wszystkich odnalezionych przeglądów systematycznych. Należy podkreślić fakt, że analizując ww. przeglądy systematyczne ograniczono się jedynie do weryfikacji danych zgodnych z predefiniowanymi kryteriami włączenia określonymi w rozdziale 1.3.

W ramach niniejszego rozdziału nie omówiono wyników i wniosków z 4 pozostałych przeglądów: *Ryan 2011* [10], *Greally 2012* [11], *Littlewood 2012* [12], *Das 2013* [13], głównie z uwagi na przedział czasowy ich przeprowadzenia, który nie obejmował włączonego do analizy badania porównującego CDPI z TIS, lub z uwagi na wyróżnienie jako *awaiting assessment* lecz nie włączenie abstraktów konferencyjnych (*Ryan 2011*), które zostały uwzględnione w niniejszym raporcie HTA.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie odnalezionych w wyniku wyszukiwania 5 przeglądów systematycznych z badaniami spełniającymi kryteria PICO przyjęte przez autorów niniejszego raportu.

Tabela 55. Zestawienie pierwotnych badań klinicznych włączonych do zidentyfikowanych przeglądów systematycznych

Przegląd systematyczny	Pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych przeglądach systematycznych			
	Badania pierwotne włączone do analizy głównej			Badania dotyczące CDPI włączone do analizowanego przeglądu, które zostały wyłączone z analizy głównej (wraz z powodem wykluczenia)
	<i>FREEDOM</i> (<i>COLO/DPI/02/06</i>)	<i>COLO/DPI</i> (<i>/02/05</i>)	<i>Hodson 2002</i> (<i>pośrednia</i>)	
<i>Tappenden 2013</i> [5]	x [^]	x		-
<i>Uttley 2013</i> [6]	x	x		-
<i>Conole 2014</i> [7]	x			-
<i>Koerner-Rettberg 2014</i> [8]	x		x	-
<i>Maiz 2013</i> [9]	x ^{^^}		x [*]	-

x publikacja zawarta w danym przeglądzie systematycznym; puste pole – brak danej publikacji w przeglądzie systematycznym;

*Do przeglądu włączono również *extension study* do *Hodson 2002* (*Adeboyeke 2006*);

[^]Wyniki zaczerpnięto z dokumentów załączonych do wniosku o refundację składanych przez Firmę Forest Laboratories do NICE;

^{^^}W przeglądzie omówiono wyniki badania na podstawie abstraktu *Goldman 2008*, gdyż na czas wyszukiwania stanowiły one jedyne źródło danych.

W **analizie głównej** niniejszego raportu uwzględniono jedyne pierwotne, opublikowane badanie kliniczne (RCT) dotyczące bezpośredniego porównania interwencji wnioskowanej – kolistymetatu sodowego w postaci suchego

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

proszku do inhalacji (CDPI) z tobramycyną w nebulizacji (TIS) - badanie *FREEDOM* (uwzględnione również w zidentyfikowanych przeglądach systematycznych). Dodatkowo włączone badanie bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną kolistymetatu sodowego w dwóch postaciach (DPI i nebulizacji), z uwagi na dostępność (poster konferencyjny) został uwzględniony jedynie w dwóch przeglądach (*Tappenden 2013* i *Uttley 2013*). Badanie włączone do analizy na potrzeby analizy pośredniej (*Hodson 2002*), porównujące efektywność kliniczną tobramycyny w nebulizacji z kolistyną w nebulizacji uwzględniono w dwóch przeglądach (*Koerner-Rettberg 2014* i *Maiz 2013*) obejmujących szerszy zakres analizowanych interwencji (nie tylko DPI, lecz antybiotyki w inhalacji w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *P. aeruginosa* u chorych na CF).

Poniżej znajduje się tabelaryczne zestawienie najważniejszych wyników zidentyfikowanych i włączonych pięciu przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną kolistymetatu sodowego w postaci suchego proszku do inhalacji (Colobreathe®) we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 56. Zestawienie przeglądów systematycznych

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Tappenden 2013 [5] Źródło finansowania: The National Institute for Health Research Health Technology Assessment programme Podtyp badania: IA</p>	<p>Cel: Ocena efektywności klinicznej i kosztowej kolistymetatu sodowego DPI (Colobreathe) i tobramycyny DPI (TOBI Podhaler) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>P. aeruginosa</i> u pacjentów z CF</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny i model ekonomiczny.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do luty-marzec 2011</p>	<p>Populacja: pacjenci w wieku ≥ 6 lat z CF i przewlekłym zakażeniem płuc o etiologii <i>Pseudomonas aeruginosa</i>;</p> <p>Interwencja: kolistymetat sodowy DPI (z użyciem inhalatora Turbospin) lub tobramycyna DPI (z użyciem inhalatora TOBI Podhaler);</p> <p>Komparator: jedna z interwencji lub inny antypseudomonalny antybiotyk podawany w nebulizacji</p> <p>Punkty końcowe: szybkość i zakres odpowiedzi mikrobiologicznej (gęstość płwociny z <i>P. aeruginosa</i>); funkcja płuc; objawy oddechowe; częstość i poważność zaostrzeń; HRQoL; zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (włączając ocenę oporności na antybiotyki); <i>compliance</i></p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ badania: badania RCT; • przeszukiwane bazy: The Cochrane Library (CDSR, DARE, CCRT, Cochrane Methodology Register, HTA database, NHS EED); MEDLINE (wraz z in-Process & Other Non-indexed Citation); EMBASE; Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature; Web of Science Citation Index; Bioscience Information Service Previews oraz w celu odnalezienia nieopublikowanych badań: AHRQ; Bandolier; CHE; ClinicalTrials.gov; Current Controlled Trials; The National research Register Archive; The metaRegister of Controlled Trials; • kryteria wykluczenia: badania nierandomizowane, na zwierzętach, przedkliniczne, biologiczne, noty edytorskie, opinie, raporty jedynie w postaci abstraktów, publikacje wydane jedynie w języku innym niż angielski, nieadekwatna populacja i punkty końcowe • język i data: brak ograniczeń. 	<p>Badania kliniczne, które zostały zidentyfikowane w ramach przeglądu Tappenden 2013 dotyczyły porównań: CDPI (oceniwana interwencja) vs TIS; CDPI vs CNEB i TDPI vs TIS w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>P. aeruginosa</i> u chorych z CF w wieku ≥ 6 lat. Z 743 rekordów przeglądnięto 20 publikacji po pełnych tekstach, z czego włączono 5 publikacji odnoszących się do 3 badań.</p> <p>Wyniki odnoszące się do efektywności klinicznej ocenianej interwencji (CDPI) względem komparatora zostały przedstawione w analizie głównej niniejszego przeglądu.</p> <p>Wnioski: Podczas przeprowadzonych analiz <u>wskazano iż obie interwencje podawane w postaci suchego proszku do inhalacji nie były gorsze od tobramycyny podawanej w nebulizacji</u> w ocenie wartości należytej FEV₁%. Autorzy podkreślają, iż należy zwrócić uwagę sposób interpretacji (analizy) wyników, długość okresu obserwacji oraz akuratne przedstawienie zmian płucnych poprzez FEV₁%.</p>

Colobreathe (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonasaeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Uttley 2013 [6] Źródło finansowania: the National Institute for Health Research, HTA Programme oraz NICE Podtyp badania: IA</p>	<p>Cel: Ocena efektywności klinicznej i kosztowej kolistymetatu sodowego DPI (Colobreathe) i tobramycyny DPI (TOBI Podhaler) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>P. aeruginosa</i> u pacjentów z CF</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: pierwotnie do marca 2011, aktualizacja w maju 2012 roku</p>	<p>Populacja: pacjenci w wieku ≥ 6 lat z CF i przewlekłym zakażeniem płuc o etiologii <i>Pseudomonas aeruginosa</i>;</p> <p>Interwencja: kolistymetat sodowy DPI (z użyciem inhalatora Turbospin) lub tobramycyna DPI (z użyciem inhalatora TOBI Podhaler);</p> <p>Komparator: Jedna z Interwencji lub Inny antypseudomonalny antybiotyk podawany w nebulizacji</p> <p>Punkty końcowe: szybkość i zakres odpowiedzi mikrobiologicznej (gęstość płwociny z <i>P. aeruginosa</i>); funkcja płuc; objawy oddechowe; częstość i powaga zaostrzeń; HRQoL; zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (włączając ocenę oporności na antybiotyki);</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ badania: badania RCT • przeszukiwane bazy: <i>The Cochrane Library</i>; MEDLINE; EMBASE; Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature; Web of Science Citation Index; Bioscience Information Service Previews, Conference Proceedings Citation Index; • kryteria wykluczenia: badania nierandomizowane, na zwierzętach, przedkliniczne, biologiczne, noty edytorskie, opinie, raporty jedynie w postaci abstraktów z nieistotnymi danymi, nieadekwatna populacja (nie ograniczona do CF) • język i data: brak ograniczeń. 	<p>Uwzględnione w ramach przeglądu systematycznego <i>Uttley 2013</i> badania dotyczyły porównań: CDPI (oceniata interwencja) vs TIS; CDPI vs CNEB i TDPI vs TIS w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>P. aeruginosa</i> u chorych z CF w wieku ≥ 6 lat. Z 866 rekordów przeglądnięto 25 publikacji po pełnych tekstach, z czego włączono 5 publikacji odnoszących się do 3 badań (te same co w przeglądzie pierwotnym <i>Tappenden 2013</i>).</p> <p>Wyniki odnoszące się do efektywności klinicznej ocenianej interwencji (CDPI) względem komparatora zostały przedstawione w analizie głównej niniejszego przeglądu.</p> <p>Wnioski: Podczas przeprowadzonych analiz <u>wykazano, iż obie interwencje podawane w postaci suchego proszku do inhalacji były nie gorsze od tobramycyny podawanej w nebulizacji</u> w ocenie wartości należnej FEV₁%. Autorzy podkreślają, iż należy zwrócić uwagę sposób interpretacji (analizy) wyników, długość okresu obserwacji oraz akuratanne przedstawienie zmian płucnych poprzez FEV₁%.</p>

Colobreathe (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonasaeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Conole 2014 [7] Źródło finansowania: Brak Podtyp badania: IA</p>	<p>Cel: Ocena farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa kolistymetatu sodowego DPI (Colobreathe) z porównaniem do tobramycyny w postaci nebulizacji w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>P. aeruginosa</i> u pacjentów z CF w wieku ≥ 6 lat.</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: najaktualniejsze wyszukiwanie: 20 styczeń 2014 r.</p>	<p>Populacja: pacjenci w wieku ≥ 6 lat z CF i przewlekłym zakażeniem płuc o etiologii <i>Pseudomonas aeruginosa</i>;</p> <p>Interwencja: kolistymetat sodowy DPI (z użyciem inhalatora Turbospin)</p> <p>Komparator: tobramycyna w nebulizacji</p> <p>Punkty końcowe: dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki, funkcja płuc (FEV₁, FVC, FEV₂₅₋₇₅), oporność izolatów <i>P aeruginosa</i> na antybiotyki, łatwość obsługi inhalatora, preferencje pacjenta, bezpieczeństwo (AEs ogółem, ciężkie, najczęstsze, zgony, parametry antropometryczne i laboratoryjne),</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ badania: badania RCT opublikowane i nieopublikowane • przeszukiwane bazy: MEDLINE, EMBASE, rejestry/bazy badań klinicznych oraz bibliografia z opublikowanej literatury • słowa kluczowe: colistimethate sodium, colistimethate, colomycin, Colobreathe, cystic fibrosis. <ul style="list-style-type: none"> • kryteria wykluczenia: brak • język: brak danych 	<p>Uwzględnione w ramach przeglądu systematycznego <i>Conole 2014</i> badania dotyczyły porównania: CDPI (oceniana interwencja) vs TIS w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>P. aeruginosa</i> u chorych z CF w wieku ≥ 6 lat.</p> <p>Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa odnoszące się do efektywności klinicznej ocenianej interwencji (CDPI) względem komparatora zostały przedstawione w analizie głównej niniejszego przeglądu (badanie <i>FREEDOM</i>).</p> <p>W dodatkowo ocenianych w przeglądzie parametrach antropometrycznych (masa ciała, BMI i wzrost) oraz laboratoryjnych (hematologiczne, biochemiczne i analizy moczu) nie wykazano zmian istotnych klinicznie i statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami.</p> <p>Wnioski: Na podstawie jednego włączonego badania <u>wykazano, iż interwencja CDPI podawana w postaci suchego proszku do inhalacji była nie gorsza od tobramycyny podawanej w nebulizacji</u> w ocenie wartości należytnej FEV₁%. Dodatkowo wykazano łatwiejsze w obsłudze użytkowanie kolistyny z pomocą inhalatora Turbospin w porównaniu do tobramycyny podawanej w nebulizacji. Wykazano ogółem dobrą tolerancję kolistymetatu sodowego DPI z porównywalnym profilem bezpieczeństwa do tobramycyny w nebulizacji z wyjątkiem wyższej częstości wystąpienia kaszlu i zaburzeń smaku w grupie CDPI. Podsumowując, CDPI stanowi użyteczną opcję leczenia zakażeń płuc wywołanych przez <i>P aeruginosa</i> u pacjentów z CF w wieku ≥ 6 lat.</p>

Colobreathe (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonasaeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Koerner-Rettberg 2014 [8]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Gilead, Novartis, Forest Laboratories</p> <p><u>Podtyp badania:</u> IA</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa kolistymetatu sodowego DPI (Colobreathe) i jego miejsce w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc u pacjentów z CF</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do grudnia 2013 roku</p>	<p>Populacja: pacjenci z CF i przewlekłym zakażeniem płuc;</p> <p>Interwencja: kolistymetat sodowy</p> <p>Punkty końcowe: funkcja płuc (FEV₁), oporność izolatów <i>P. aeruginosa</i> na antybiotyki, łatwość obsługi inhalatora, jakość życia, toksyczność i bezpieczeństwo;</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ badania: badania RCT i inne przeglądy systematyczne <ul style="list-style-type: none"> • przeszukiwane bazy: PubMed • słowa kluczowe: colistin, polymyxin E, colistimethate sodium, cystic fibrosis, chronic pulmonary infection, exacerbation, nephrotoxicity, neurotoxicity, efficacy, antibiotic treatment. • kryteria wykluczenia: brak danych <ul style="list-style-type: none"> • język: angielski 	<p>Uwzględnione w ramach przeglądu systematycznego <i>Koerner-Rettberg 2014</i> badania dotyczyły m.in. porównania: CDPI (oceniana interwencja) vs TIS w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>P. aeruginosa</i> u chorych z CF w wieku ≥ 6 lat.</p> <p>Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa odnoszące się do efektywności klinicznej ocenianej interwencji (CDPI) względem komparatora zostały przedstawione w analizie głównej niniejszego przeglądu (badanie <i>FREEDOM</i>).</p> <p>Wnioski: Aktualnie wszystkie dostępne drogi podania antybiotyków mają udowodnioną efektywność i są zarejestrowane w leczeniu przewlekłych zakażeń u pacjentów z CF. Natenczas nie można wykazać wyższości jednego antybiotyku nad innym, choć aktualnie najwięcej wyczerpujących danych odnośnie skuteczności dotyczy tobramycyny w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc u pacjentów z CF. Kolistyna DPI jak wykazano jest nie gorsza niż tobramycyna w nebulizacji z porównywalnym profilem bezpieczeństwa. CDPI wraz z tobramycyną DPI stanowią nowe efektywne formuły leku, które mogą być stosowane w celu ułatwienia pacjentom z CF długofalowego leczenia</p>

Colobreathe (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Maiz 2013 [9] Źródło finansowania: Gilead Spain Podtyp badania: IA</p>	<p>Cel: Podsumowanie dostępnych dowodów na stosowanie antybiotyków wziewnych w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>P. aeruginosa</i> u pacjentów z CF. Synteza wyników: przegląd systematyczny. Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do 30 września 2012 r.</p>	<p>Populacja: pacjenci z CF i przewlekłym zakażeniem płuc o etiologii <i>Pseudomonas aeruginosa</i>; Interwencja: kolistymetat sodowy, tobramycyna, aztreonam lizyna Komparator: placebo lub inny antybiotyk wziewny Punkty końcowe: funkcja płuc (FEV₁% w.n.), oporność izolatów <i>P. aeruginosa</i> na antybiotyki, ocena mikrobiologiczna, jakość życia (CFQ-R, GRC), bezpieczeństwo (AEs), Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ badania: badania RCT lub quasi-RCT z grupą kontrolną (ograniczenie na RCT) • przeszukiwana bazy: <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials, PubMed</i> oraz przeszukiwanie manualne: <i>Pediatric Pulmonology, Journal of Cystic Fibrosis</i>, książki z abstraktami do <i>European Cystic Fibrosis Conference i the North American Cystic Fibrosis Conference</i>. • słowa kluczowe: cystic fibrosis AND (aztreonam OR colistin OR tobramycyn) AND <i>Pseudomonas</i>. • kryteria wykluczenia: brak RCT, inna niż wziewna droga podania, inna interwencja, wczesna infekcja, pojedyncza dawka lub stosowanie antybiotyków krótsze niż 28 dni, nieadekwatna populacja lub dawka, badania farmako-kinetyczne/dynamiczne, in vitro, wtórne i farmakoekonomiczne komentarze i abstrakty do opublikowanych wcześniej badań • język: brak ograniczeń 	<p>Uwzględnione w ramach przeglądu systematycznego <i>Maiz 2013</i> badania dotyczyły m.in. porównań: kolistyny z tobramycyną (różne drogi podania wziewne) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>P. aeruginosa</i> u chorych z CF Z 739 rekordów po zawężeniu na RCT otrzymano 76 referencji, dodatkowo manualnie przeglądnięto ponad 650 referencji (175 po zawężeniu na RCT) z czasopism i 114 referencji z abstraktów. Ostatecznie wybrano 20 publikacji, z czego 2 dla TIS vs CNEB i 1 dla CDPI vs TIS. Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa odnoszące się do efektywności klinicznej ocenianej interwencji (CDPI) względem komparatora zostały przedstawione w analizie głównej niniejszego przeglądu (bezpośrednia analiza: badanie <i>FREEDOM</i>, choć przegląd uwzględnia jedynie dane z abstraktu <i>Goldman 2012</i>, pośrednia: <i>Hodson 2002 i Adebayeku 2006</i>).</p> <p>Wnioski: Na podstawie włączonych badań wykazano znaczące różnice pomiędzy trzema antybiotykami, co może być podstawą do wyboru najodpowiedniejszej opcji terapeutycznej wziewnej dla analizowanej populacji pacjentów. Wykazano istotnie lepszą skuteczność TIS względem CNEB, natomiast w odniesieniu do porównania CDPI vs TIS wykazano, iż interwencja CDPI podawana w postaci suchego proszku do inhalacji była nie gorsza od tobramycyny podawanej w nebulizacji w ocenie wartości należytnej FEV₁%. Dodatkowo wykazano porównywalny profil bezpieczeństwa i dobrą tolerancję kolistymetatu sodowego DPI w stosunku do tobramycyny w nebulizacji.</p>

CF- mukowiscydoza (ang. *Cystic Fibrosis*); DPI – suchy proszek do inhalacji; TIS – tobramycyna w nebulizacji; CDPI – kolistymetat sodowy suchy proszek do inhalacji; RCT – randomizowana próba kliniczna; CFQ-R – Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; GRC – Global Rating of Change; FEV₁% w.n. – procentowa wartość należytnej pojemności wydechowej jednonosekundowej; HRQoL – jakość życia związana ze stanem zdrowia

8.6. Dodatkowe dane o skuteczności

8.6.1. Badanie PPL-252

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano randomizowane badanie PPL-252 (Su *et al.*, 2014 [2, 3, 4]), nie spełniające kryteriów włączenia do analizy głównej ze względu na nieadekwatną populację - kryterium włączenia do badań nie stanowiła przewlekła infekcja płuc o etiologii *Pseudomonas aeruginosa*).

W analizowanym badaniu porównywano kolistymetat sodowy podawany za pomocą inhalatora proszkowego (DPI) i nebulizatora (NEB) w populacji pacjentów z mukowiscydozą. Wyniki badania zostały opublikowane w postaci abstraktu i posteru konferencyjnego [2, 3]. Dodatkowo dane do badania zidentyfikowano w dokumencie EMA [4].

Celem badania PPL-252 było porównanie całkowitej depozycji płucnej i regionalnej dystrybucji płucnej znakowanego radioaktywnie kolistymetatu sodowego przyjmowanego w jednorazowej dawce metodą nebulizacji lub DPI. Badanie zaprojektowano w schemacie *cross-over*, z okresem *wash-out* wynoszącym 72 h.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badania PPL-252.

Tabela 57. Charakterystyka badania PPL-252.

Badanie	PPL-252 (II A)
Ocena w skali Jadad	2/5 [^]
Liczba ośrodków	bd
Metodyka	
typ badania	RCT (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych HTA) w schemacie trójramiennego <i>cross-over</i>
randomizacja	tak
zaślepienie	badanie typu <i>open-label</i> .
hipoteza badawcza	bd
Oceniane punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> ocena funkcji płuc (pomiar FEV₁) procent leku zdeponowany poza obszarem płuc (w części ustnej gardła, urządzeniu i kapsułce, ustniku, filtrze wydychanego powietrza) <p>Główne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> depozycja płucna CDPI oraz CNEB (zdeponowany % leku, dawka leku dostarczona do płuc [mg]) <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> regionalna dystrybucja kolistymetatu sodowego (% kolistymetatu sodowego zdeponowany w centralnej, pośredniej i obwodowej części płuc, wskaźnik penetracji do płuc).
Utrata pacjentów z badania	wszyscy pacjenci ukończyli badanie
Analiza ITT	bd
Źródła finansowania	bd
Publikacje do badania/Inne źródła danych	Poster Su 2014 [3] Abstrakt Su 2014 [2] Raport EMA [4]

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

bd-dane niedostępne; RCT –próba kliniczna z randomizacją; CDPI – Colobreathe® suchy proszek do inhalacji; FEV₁ - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; ^Badanie uzyskało 2 punkty w skali Jadad co oznacza, iż próbę cechuje umiarkowana wiarygodność, z uwagi na brak podwójnego zaślepienia próby oraz opisu metody randomizacji.

8.6.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania klinicznego PPL-252.

Tabela 58. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania PPL-252.

Badanie	PPL-252 (IIA)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • dorośli pacjenci obu płci (≥ 18 r.ż) ze stabilną postacią CF • wskaźnik FEV₁ na poziomie ≥ 25 % przewidywanej wartości należnej • zaprzestanie palenia papierosów w okresie 12 miesięcy poprzedzających badanie
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • zaostrzenie zmian oddechowych w okresie ≤ 7 dni poprzedzających wizytę kwalifikacyjną, • ekspozycja na promieniowanie równoważna wykonaniu ≥ 3 badań tomografii komputerowej i ≥ 12 badań radiologicznych klatki piersiowej w okresie ostatnich 3 lat

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 59. Charakterystyka pacjentów włączonych badania PPL-252.

Cecha populacji/parametr	PPL-252 (IIA)	
Liczebność, N	10	
Wiek, średnia w latach (SD), [zakres]	25,4 (8,3) [19-47]	
Płeć, n (%)	męska	7 (70)
	żeńską	3 (30)
Wzrost, średnia w cm (SD), [zakres]	171,7 (10,5) [152-188]	
Masa ciała, średnia w kg/m ² (SD), [zakres]	62 (7,4) [50,8-71]	
Głębokość klatki piersiowej, średnia w cm (SD), [zakres]	22,8 (3,6) [16-27,5]	

8.6.1.2. Charakterystyka interwencji

Próba kliniczna PPL-252 obejmowała jednorazowe podanie znakowanego radioaktywnie kolistymetatu sodowego w dawce 125 mg w postaci suchego proszku za pomocą inhalatora Turbospin® lub 80 mg leku podanego z wykorzystaniem nebulizatora Medic-Aid Venstream®. Po okresie *wash-out*, trwającym 72 h, następowała zamiana schematu leczenia pomiędzy grupami (*cross-over*).

Tabela 60. Charakterystyka interwencji, którym poddawani byli pacjenci w badaniu PPL-252.

Badanie	I	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia	Komentarz
PPL-252 (II A)	CDPI	pojedyncze przyjęcie 125 mg kolistymetatu sodowego (1,6 MIU)	droga wziewna, inhalacja proszku zawartego w kapsułce z żelatyny za pomocą inhalatora Turbospin® (DPI)	jednorazowe podanie	<ul style="list-style-type: none"> • kolistymetat sodowy znakowany radioaktywnie • okres wash-out trwający 72 h • dozwolone

Colobreathe® (kolistymetatu sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Badanie	I	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia	Komentarz
	CNEB	pojedyncze przyjęcie 1 MIU kolistymetatu sodowego (80 mg)	droga wziewna, nebulizator Medic-Aid Venstream, inhalacja kontynuowana do momentu osiągnięcia przez komorę objętości 0,5-0,75 ml lub do wyschnięcia komory		<p>stosowanie leczenia podtrzymującego CF</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie doraźne: 400 µg salbutamolu lub dawki równoważnej w przypadku długotrwałego lub nasilającego się skurczu oskrzeli zabronione stosowanie krótko- oraz długodziałających leków rozszerzających oskrzela i teofiliny

8.6.1.3. Skuteczność kliniczna

8.6.1.3.1. Wartość FEV₁

W badaniu PPL-252 jeden z punktów końcowych stanowiła ocena funkcji płuc za pomocą parametru FEV₁ mierzony przed oraz w czasie 15 min, 30 min, 1h, 2h, 3h, i 4h po podaniu kolistymetatu sodowego. W tabeli poniżej przedstawiono obliczone na podstawie dostępnych danych średnie zmiany oraz różnicę średnich zmian parametru FEV₁.

Tabela 61. Średnia zmiana i różnica średnich zmian wartości parametru FEV₁ dla porównania CDPI vs CNEB (PPL-252).

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana [I], (SD) ¹	Różnica średnich zmian [I], (95% CI)	GRADE
PPL-252	CDPI	10	-0,1 (0,92)	-0,2 (-0,97;0,57)	średnia ¹
	CNEB	10	0,1 (1,14)		

¹Średnia zmiana FEV₁ przed i 4 h po podaniu kolistymetatu sodowego.¹Dane na podstawie doniesień konferencyjnych.

Średnia zmiana wartości nasilonej pierwszosekundowej objętości wydechowej po 4h od przyjęcia kolistymetatu sodowego względem wartości wyjściowych wynosiła -0,1 l w grupie CDPI w porównaniu do 0,1 l w grupie CNEB. Obliczona różnica średnich zmian nie była istotna statystycznie (95% CI: -0,97;0,57).

Uzyskane wyniki (niewielkie średnie zmiany FEV₁) świadczą o braku występowania zjawiska skurczu oskrzeli po podaniu substancji czynnej zarówno za pomocą inhalatora suchego proszku jak i nebulizatora.

8.6.1.3.2. Pozapłucna depozycja kolistymetatu sodowego

Pozapłucną depozycję kolistymetatu sodowego oceniano jako średni procent dawki kolistymetatu sodowego pozostający w części ustnej gardła, urządzeniu i kapsułce, ustniku oraz filtrze wydychanego powietrza.

Tabela 62. Średniej depozycja pozapłucna kolistymetatu sodowego dla porównania CDPI vs CNEB (PPL-252).

Depozycja	Interwencja		Różnica średnich [%](95% CI)	GRADE
	CDPI (N=10)	CNEB (N=10)		
Ustno-gardłowa, średnia [%], (SD)	71,1 ² (19,6) ¹	2,9 ² (2,41) ¹	68,2 (56,41; 79,99)	średnia*

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Depozycja	Interwencja		Różnica średnich [%](95% CI)	GRADE
	CDPI (N=10)	CNEB (N=10)		
Urządzenie i kapsułka, średnia [%],(SD)	11,1 (22,5) ¹	49,6 (15,9) ¹	-38,5 (-50,92; -24,04)	średnia*
Ustnik, średnia [%],(SD)	1,33 (0,44) ¹	6,19 (9,71) ¹	-4,86 (-10,08; 1,08)	średnia*
Filtr wydychanego powietrza, średnia [%], (SD)	0,885 ^{1,3}	35,4 (14,2) ¹	. ⁴	średnia*

¹Dane odczytane z wykresu.²Dane zamieszczone na posterze. ³brak możliwości odczytania SD z wykresu. ⁴brak możliwości obliczenia różnicy średnich. *Dane na podstawie doniesień konferencyjnych.

Podanie kolistymetatu sodowego w postaci suchego proszku za pomocą inhalatora (DPI) wiązało się ze statystycznie istotnie wyższą depozycją ustno-gardłową w porównaniu postaci do nebulizacji; ale zarazem niższą depozycją w ustniku inhalatora oraz istotnie niższą w urządzeniu i kapsułce. Powyższe obserwacje świadczą o wyższości CDPI nad CNEB w kontekście generowanych podczas inhalacji strat leku (depozycja w urządzeniu/kapsułce/ustniku). Ilość substancji czynnej znajdującej się w wydychanym powietrzu (strata leku podczas wydychania) stanowiła odpowiednio 0,885% i 35,4% dawki w grupie CDPI i CNEB. Z powodu braku dostępności danych dotyczących SD niemożliwa była jednak ocena istotności statystycznej tej różnicy.

8.6.1.3.3. Całkowita depozycja płucna kolistymetatu sodowego

Depozycję kolistymetatu sodowego w płucach, jednego z podstawowych parametrów oceniających skuteczność aerozoloterapii, przedstawiono w postaci średniej dawki dostarczonej do płuc [mg] oraz wartości skorygowanej [%].

Tabela 63. Średnia całkowita depozycja płucna kolistymetatu sodowego dla porównania CDPI vs CNEB (PPL-252).

Depozycja płucna	Interwencja		Różnica średnich [%], (95% CI)	GRADE
	CDPI (n=10)	CNEB (n=10)		
Średnia dawka dostarczona do płuc [mg], średnia, (SD)	14,5 (5,4)	4,7 (2,7)	9,8 (6,54; 13,06)	średnia ¹
Wartość skorygowana [%], średnia, (SD)	11,6 (4,3)	5,9 (3,4)	5,7 (2,84; 8,56)	średnia ¹

¹Dane na podstawie doniesień konferencyjnych.

Średnia dawka kolistymetatu sodowego dostarczonego do płuc była prawie 2-krotnie wyższa u pacjentów którym podawano substancję czynną za pomocą inhalatora proszkowego Turbospin® w porównaniu do nebulizacji; podobną zależność zaobserwowano dla wartości skorygowanej. Obliczone różnice średnich w sposób istotny statystycznie wskazują na wyższość kolistymetatu sodowego w postaci suchego proszku do inhalacji w stosunku do postaci nebulizowanej w kontekście dawki leku zdeponowanej w płucach.

8.6.1.3.4. Regionalna dystrybucja kolistymetatu sodowego w płucach

Drugorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu PPL-252 była depozycja kolistymetatu sodowego w wybranych strefach płuca (centralnej, pośredniej i obwodowej). Zaprezentowane średnie i odchylenia standardowe zaczerpnięto z raportu EMA [4].

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Tabela 64 Różnica średniej depozycji płucnej kolistymetatu sodowego dla porównania CDPI vs CNEB (PPL-252) na podstawie [4].

Strefa płuca	Interwencja		Różnica średnich [%], (95% CI)	GRADE
	CDPI (n=10)	CNEB (n=10)		
Centralna, średnia [%], (SD)	5,9 (2,7)	1,4 (0,8)	4,5 (2,90; 6,10)	średnia ¹
Pośrednia, średnia [%], (SD)	6,2 (2,2)	2,0 (1,1)	4,2 (2,87; 5,53)	średnia ¹
Obwodowa, średnia [%], (SD)	6,6 (3,0)	2,4 (1,6)	4,2 (2,37; 6,03)	średnia ¹
Całe płuca, średnia [%], (SD)	18,7 (6,9)	5,9 (3,4)	12,8 (8,64; 16,96)	średnia ¹

¹Dane na podstawie doniesień konferencyjnych.

Średni procent kolistymetatu sodowego zdeponowany w centralnej, pośredniej i obwodowej części płuc był w sposób istotny statystycznie wyższy dla ramienia CDPI w porównaniu do CNEB. Średnio, w grupie CDPI depozycji w płucach ulegało 18,7% substancji czynnej, natomiast w grupie CNEB jedynie 5,9 % kolistymetatu sodowego. Obliczone różnice średnich świadczą o istotnie lepszej depozycji płucnej kolistymetatu sodowego w postaci suchego proszku do inhalacji podawanego za pomocą inhalatora Turbospin® w porównaniu do kolistymetatu sodowego aplikowanego drogą nebulizacji.

Obliczony przez autorów badania wskaźnik penetracji płuc (będące stosunkiem zmierzonej depozycji płucnej obwodowej do depozycji centralnej) wyniósł dla CDPI 1,2 (0,5), a dla CNEB 1,8 (0,5).

8.6.2. Analiza preferencji pacjentów - badanie typu „real world use”[1]

W wyniku systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy zidentyfikowano 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®. Dane dotyczące cech demograficznych oraz powodów zmiany leczenia na Colobreathe® zbierano przed podaniem dawki testowej. Badanie spirometryczne wykonano miesiąc po podaniu leku. Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych rejestrowano w okresie miesiąca po podaniu dawki testowej.

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®.

Charakterystykę populacji przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 65. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania (Cameron 2014)

Parametr	n (%)
Liczba pacjentów, N	13
Wiek, mediana w latach	33

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Parametr	n (%)	
Płeć n (%)*	męska	6 (46,2)
	żeńską	7 (53,8)
Przyczyny zmiany leczenia, n (%)*	nietolerancja CNEB	8 (61,5)
	niski <i>adherence</i> CNEB	5 (38,5)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych .CNEB – kolistyna w nebulizacji.

Włączano pacjentów ze wskaźnikiem FEV₁ na poziomie 63% przewidywanej wartości należącej.

Wyniki:

Po miesiącu stosowania leku 6 pts z 8, którzy wykazywali nietolerancję nebulizowanej postaci kolistyny dobrze tolerowali Colobreathe® i deklarowali chęć kontynuacji terapii z użyciem wymienionego produktu leczniczego. W grupie chorych z początkowym niskim stopniem dyscypliny terapeutycznej w odniesieniu do kolistyny w nebulizacji, estymowany *adherence* był istotnie wyższy podczas leczenia postacią DPI - mediana 100% dawek vs 50% dawek dla CNEB (p=0,02).

Pomiędzy analizowanymi grupami (nietolerancja CNEB vs niski *adherence* CNEB) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie zmiany parametru FEV₁ w odniesieniu do wartości wyjściowych.

Ponadto pacjenci biorący udział w badaniu podkreślali, że Colobreathe® jest łatwiejszy w obsłudze oraz aplikacja leku jest mniej czasochłonna w porównaniu z nebulizatorem.

Uzyskane dane sugerują, iż kolistymetat sodowy w postaci suchego proszku do inhalacji (Colobreathe®) jest bardziej preferowaną formą leczenia w porównaniu z kolistyną w nebulizacji.

Zatem początkowe doświadczenia związane z użyciem produktu leczniczego Colobreathe® sugerują, że jest on dobrze tolerowany i łatwy w użyciu, co w konsekwencji prowadzi do poprawy *adherence*. Autorzy badania podkreślają jednak, iż niezbędne są badania długoterminowe w celu oceny czy efekt się utrzyma oraz czy przełoży się na poprawę efektów klinicznych u leczonych pacjentów.

9. ZAŁĄCZNIKI

9.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Tabela 66. Strategia wyszukiwania w bazie CRD

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Colistin"[Mesh]	12
2.	Colistimethate	7
3.	colobreathe	2
4.	Colistin	28
5.	"polymyxin e" OR belcomycin OR "coly mycin" OR "coly-mycin" OR colicort OR colimycin OR colimycine OR colistine OR colomycin OR colymicin OR colymycin OR multimycin OR colisticin OR totazina OR coliracin OR colistimethane OR promixin OR colistinmethanesulfonic OR methacolimycin	0
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	29

Data wyszukiwania: 06.07.2015 r.

9.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Tabela 67. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Colistin"[Mesh]	2 446
2.	"colistinmethanesulfonic acid" [Supplementary Concept]	92
3.	Colistimethate OR colobreathe	217
4.	Colistin OR belcomycin OR colicort OR colimycin OR colimycine OR colistine OR colomycin OR colymicin OR colymycin OR multimycin OR colisticin OR totazina OR coliracin OR colistimethane OR promixin OR colistinmethanesulfonic OR methacolimycin	4250
5.	"polymyxin e" OR "coly-mycin" OR "coly mycin"	237
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	4 357
7.	"Cystic Fibrosis"[Mesh]	29 025
8.	"Cystic Fibrosis" OR mucoviscidosis OR mucoviscoidosis	42 262
9.	"pancreatic fibrosis" OR "pancreas fibrosis" OR "cystic disease" OR "fibrocystic disease" OR "mckusick 21970"	3 578
10.	#7 OR #8 OR #9	45 541
11.	"Pseudomonas aeruginosa"[Mesh]	33 356
12.	"Pseudomonas aeruginosa" OR "Pseudomonas pyocyanea" OR "Bacillus aeruginosus" OR "Bacillus pyocyaneus" OR "Bacterium aeruginosum" OR "Bacterium pyocyaneum" OR "P. aeruginosa" OR "Pseudomonas polycolor" OR "Pseudomonas pyoceaneus" OR "Pseudomonas pyocyaneus" OR "P. pyocyanea"	53 826
13.	"Pseudomonas infections"[Mesh]	16 956
14.	"Pseudomonas infections" OR "Pseudomonas infection" OR "Pseudomonas aeruginosa infection"	17 526

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
15.	#11 OR #12 OR #13 OR #14	59 080
16.	#10 AND #15	5 590
17.	#6 AND #16	197 (bezpośrednie zawiera pośrednie)

Data wyszukiwania: 06.07.2015 r.

Tabela 68. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Colistin"[Mesh]	110
2.	(Colistimethate OR colobreathe):ti,ab,kw	27
3.	(Colistin OR belcomycin OR colicort OR colimycin OR colimycine OR colistine OR colomycin OR colymicin OR colymycin OR multimycin OR colisticin OR totazina OR coliracin OR colistimethane OR promixin OR colistinmethanesulfonic OR methacolimycin):ti,ab,kw	221
4.	("polymyxin e" OR "coly-mycin" OR "coly mycin"):ti,ab,kw	40
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	255
6.	"Cystic Fibrosis"[Mesh]	1 110
7.	(mucoviscidosis OR mucoviscoidosis OR "Cystic Fibrosis"):ti,ab,kw	3 304
8.	("pancreatic fibrosis" OR "pancreas fibrosis" OR "cystic disease" OR "fibrocystic disease" OR "mckusick 21970"): ti,ab,kw	24
9.	#6 OR #7 OR #8	3 328
10.	"Pseudomonas aeruginosa"[Mesh]	313
11.	("Pseudomonas aeruginosa" OR "Pseudomonas pyocyanea" OR "Bacillus aeruginosus" OR "Bacillus pyocyaneus" OR "Bacterium aeruginosum" OR "Bacterium pyocyaneum" OR "P. aeruginosa" OR "Pseudomonas polycolor" OR "Pseudomonas pyoceaneus" OR "Pseudomonas pyocyaneus" OR "P. pyocyanea"): ti,ab,kw	1 386
12.	„Pseudomonas infections”[Mesh]	376
13.	("Pseudomonas infections" OR "Pseudomonas infection" OR "Pseudomonas aeruginosa infection"): ti,ab,kw	519
14.	#10 OR #11 OR #12 OR #13	1 521
15.	#9 AND #14	496
16.	#5 AND #15	45 (bezpośrednie)

Data wyszukiwania: 06.07.2015 r.

Tabela 69. Strategia wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'colistin'/exp	11 722
2.	'colistimethate'/exp	710
3.	Colistimethate OR colobreathe	792
4.	Colistin OR belcomycin OR colicort OR colimycin OR colimycine OR colistine OR colomycin OR colymicin OR colymycin OR multimycin OR colisticin OR totazina OR coliracin OR colistimethane OR promixin OR colistinmethanesulfonic OR methacolimycin	12 627
5.	'polymyxin e' OR 'coly-mycin' OR 'coly mycin'	336
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	12 876

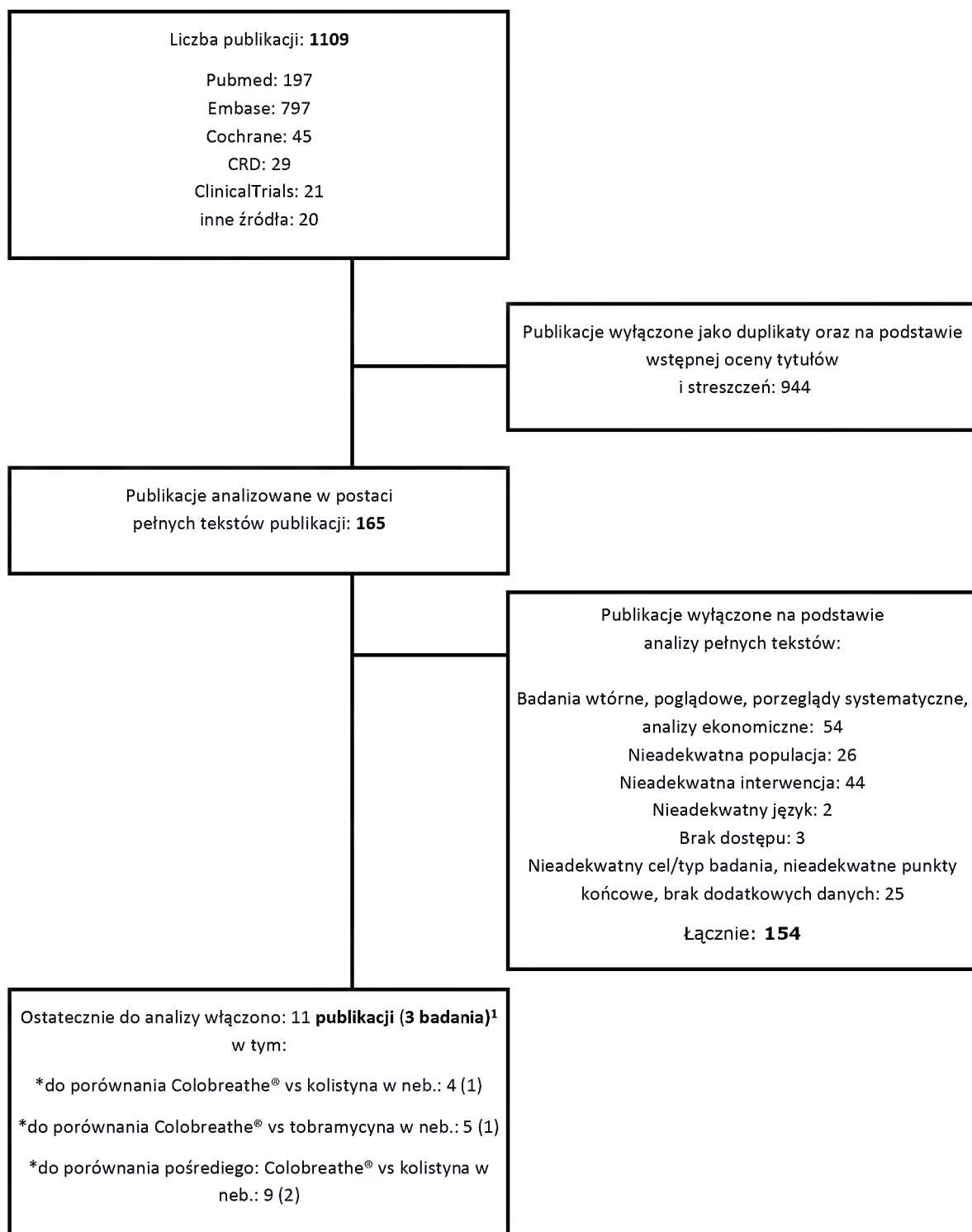
Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
7.	'cystic fibrosis'/exp	52 435
8.	'cystic fibrosis' OR mucoviscidosis OR mucoviscoidosis	63 307
9.	'pancreatic fibrosis' OR 'pancreas fibrosis' OR 'cystic disease' OR 'fibrocystic disease' OR 'mckusick 21970'	4 393
10.	#7 OR #8 OR #9	66 896
11.	'pseudomonas aeruginosa'/exp	71 353
12.	'pseudomonas aeruginosa' OR 'pseudomonas pyocyanea' OR 'bacillus aeruginosus' OR 'bacillus pyocyaneus' OR 'bacterium aeruginosum' OR 'bacterium pyocyaneum' OR 'p. aeruginosa' OR 'pseudomonas polycolor' OR 'pseudomonas pyoceaneus' OR 'pseudomonas pyocyaneus' OR 'p. pyocyanea'	81 404
13.	'pseudomonas infection'/exp	4 698
14.	'pseudomonas infections' OR 'pseudomonas infection' OR 'pseudomonas aeruginosa infection'	6 113
15.	#11 OR #12 OR #13 OR #14	83 256
16.	#10 AND #15	8 706
17.	#6 AND #16	797

Data wyszukiwania: 06.07.2015 r.

9.3. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM): Colobreathe®



¹Część publikacji (badań) włączona do >1 porównania.

9.4. Opis skali Jadad

Tabela 70. Opis skali *Jadad*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1/0
MAX	5

Tabela 71. Ocena wiarygodności badania *FREEDOM*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	3

Colobreathe® (kolistymetaz sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Tabela 72. Ocena wiarygodności badania PPL-252.

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	2

Tabela 73. Ocena wiarygodności badania COLO/DPI/02/05.

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	3

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Tabela 74. Ocena wiarygodności badania Hodson 2002.

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	2

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

9.1. Formularze ekstrakcji danych

9.1.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTM:.....		
Populacja	Interwencja	Punkty końcowe

Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna
-----------------------	---------------------	-----------------	---------------------	-----------------

Colobreathe® (kolistymetaz sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

9.1.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Colobreathe® (kolistymetaz sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Publikacje:

9.1.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

9.1.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana interwencja			Komparator			Istotność statystyczna różnicy (p)
		N	n	%	N	n	%	

9.1.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)
---------	---

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

9.1.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)
---------	------------------	---------------------	---	---	---	---	---

10. PIŚMIENNICTWO

Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dawniej Agencja Oceny Technologii Medycznych). Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Obwieszczenie 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. 14.64)
5. Charakterystyka produktu leczniczego Colobreathe® (http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR__Product_Information/human/001225/WC500123690.pdf) [ostatni dostęp 27.07.2015r.]
6. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. (www.handbook.cochrane.org)
7. Jadad AR, Moore RA, Carroll D I in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996; 17: 1–12.
8. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal* 2004;328:1490-1494.
9. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet*. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.

11. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 1997;50:683-91
12. M.M Mukaka "A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research" *Malawi Medical Journal*; 24(3): 69-71 September 2012
13. Paul Silcocks *An easy approach to the Robins-Breslow-Greenland variance estimator* *Epidemiol Perspect Innov.* 2005; 2: 9
14. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0)

Analiza główna

Porównanie bezpośrednie: Colobreathe® vs kolistyna w nebulizacji

1. JC Davies, P Hall, J Francis, S Scott, G Phillips, M Goldman, S Stramik, K Girdwood, S Conway, DM Geddes, A dry powder formulation of Colistimethate sodium is safe and well-tolerated in adults and children with CF, 2004, 18th Annual North American Cystic Fibrosis Conference (2004). Poster 278
2. Colobreathe – assessment report, European Medicines Agency 2011
3. 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 *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in cystic fibrosis: Systematic review and economic model. *Health Technol Assess* 2013; 17(56)
4. 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.

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Porównanie bezpośrednie: Colobreathe® vs tobramycyna w nebulizacji

1. 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. *Thorax* 2013;68:344–350 (wraz z suplementem)
2. Goldman M, Schuster A, Halliburn C, Döring G: A randomised, open label phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of a dry powder formulation of inhaled colistimethate sodium (Colobreathe®) versus tobramycin nebuliser solution (TNS) in cystic fibrosis subjects with chronic Pseudomonas aeruginosa lung infection [abstract]. *Journal of cystic fibrosis* 2012;11, Suppl 1:S12, Abstract.
3. Goldman MH, Werner T, Schuster A: Does persistence with inhaled dry powder antibiotic treatment improve tolerability? *Pediatr Pulmonol* 2013;48:347.
4. Colobreathe – assessment report, European Medicines Agency 2011
5. 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 Pseudomonas aeruginosa lung infection in cystic fibrosis: Systematic review and economic model. *Health Technol Assess* 2013; 17(56)

Porównanie pośrednie: Colobreathe® vs kolistyna w nebulizacji

1. Hodson ME, Gallagher CG: New clinical evidence from the European tobramycin trial in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2002;2002 Dec;1:199-202.
2. Hodson ME, Gallagher CG, Govan JR: A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2002;2002 Sep;20:658-664.
3. Govan JR: Insights into cystic fibrosis microbiology from the European tobramycin trial in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2002;2002 Dec;1:203-208.
4. Adeboyeke D, Scott S, Hodson ME: Open follow-up study of tobramycin nebuliser solution and colistin in patients with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis* 2006;5:261-263.
5. 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. *Thorax* 2013;68:344–350 (wraz z suplementem)
6. Goldman M, Schuster A, Halliburn C, Döring G: A randomised, open label phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of a dry powder formulation of inhaled colistimethate sodium (Colobreathe®) versus tobramycin nebuliser solution (TNS) in cystic fibrosis subjects with chronic Pseudomonas aeruginosa lung infection [abstract]. *Journal of cystic fibrosis* 2012;11, Suppl 1:S12, Abstract.
7. Goldman MH, Werner T, Schuster A: Does persistence with inhaled dry powder antibiotic treatment improve tolerability? *Pediatr Pulmonol* 2013;48:347.
8. Colobreathe – assessment report, European Medicines Agency 2011
9. 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 Pseudomonas aeruginosa lung infection in cystic fibrosis: Systematic review and economic model. *Health Technol Assess* 2013; 17(56)

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dawniej Agencja Oceny Technologii Medycznych). Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. EMA, European Medicine Agency (www.ema.europa.eu)
3. FDA; Food and Drug Administration (www.fda.gov)
4. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (www.urpl.gov.pl) (aktualne na dzień 07.06.2013r.)
5. Charakterystyka produktu leczniczego Colobreathe® (http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR__Product_Information/human/001225/WC500123690.pdf) [ostatni dostęp 27.07.2015r.]
6. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

7. 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 Pseudomonas aeruginosa lung infection, 2013 (poster konferencyjny)
8. Riethmueller J, Goldman M, Turay P: Inhalation of colistimethate dry powder (Colobreathe) results in negligible systemic exposure. *J Cyst Fibrosis* 2013;12:S71.
9. Su S, Chen C, Ghahramani P, Riccobene T, Turay P: Pharmacokinetics of colistimethate sodium (CMS) and colistin after repeated inhalation of cms in adults, adolescents and children with cystic fibrosis. *Clin Pharmacol Ther* 2014;95:S89.

Dyskusja, ograniczenia, wnioski

1. 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). *J Cyst Fibrosis* 2014;13:S56.
2. Su S, Riccobene T, Scott C: Lung deposition of inhaled colistimethate sodium in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2014;44.
3. Su S, Riccobene T, Scott C: Lung deposition of inhaled colistimethate sodium in cystic fibrosis patients 2014 (poster konferencyjny, European Respiratory Society Annual Congress 2014)
4. Colobreathe – assessment report, European Medicines Agency 2011
5. 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 Pseudomonas aeruginosa lung infection in cystic fibrosis: Systematic review and economic model. *Health Technol Assess* 2013; 17(56)
6. Uttley L, Harnan S, Cantrell A, Taylor C, Walshaw M, Brownlee K, Tappenden P. Systematic review of the dry powder inhalers colistimethate sodium and tobramycin in cystic fibrosis *Eur Respir Rev* 2013; 22:476 – 486.
7. Conole D, Keating GM: Colistimethate sodium dry powder for inhalation: A review of its use in the treatment of chronic pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis. *Drugs* 2014;74:377-387.
8. 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. *Core Evidence* 2014; 9:99-112.
9. Maiz L, Giron RM, Oliveira C, Quintana E, Lamas A, Pastor D, Canton R, Mensa J. Inhaled antibiotics for the treatment of chronic bronchopulmonary Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis: systematic review of randomised controlled trials. *Expert Opin. Pharmacother.* 2013; 14(9): 1135 – 1149.
10. Ryan G, Singh M, Dwan K. Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(3):CD001021
11. Greally P, Whitaker P, Peckham D. Challenges with current inhaled treatments for chronic Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis. *Current Medical Research & Opinion* 2012; 28(6): 1059-1067.
12. Littlewood KJ, Higashi K, Jansen JP, et al. A network meta-analysis of the efficacy of inhaled antibiotics for chronic Pseudomonas infections in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2012;11(5):419-426.
13. Das RR, Kabra SK, Singh M: Treatment of pseudomonas and staphylococcus bronchopulmonary infection in patients with cystic fibrosis. *Sci World J* 2013;2013.
14. EMA. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis. EMEA/CHMP/EWP/9147/2008-corr. October 2009.
15. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dawniej Agencja Oceny Technologii Medycznych). Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
16. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
17. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

18. Stolk P, Willemsen MJC, Leufkens HGM. "Rare essentials": drugs for rare diseases as essential medicines. Bulletin of the World Health Organization 2006, 84(9); pp:745-751.
19. Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, Ubel P, Rovira J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. International Journal of Technology Assessment in Health Care 2007, 23(1); pp: 36-42.
20. Charakterystyka produktu leczniczego Colobreathe® 1 662 500 j.m. proszek do inhalacji, [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001225/WC500123690.pdf]

Publikacje wyłączone z analizy głównej

Nieadekwatna populacja

1. Brodt AM, Stovold E, Zhang L: Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: A systematic review. Eur Respir J 2014;44:382-393.
2. Berlana D, Llop JM, Manresa F, Jodar R: Outpatient treatment of Pseudomonas aeruginosa bronchial colonization with long-term inhaled colistin, tobramycin, or both in adults without cystic fibrosis. Pharmacotherapy 2011;31:146-157.
3. Su S, Riccobene T, Scott C: Lung deposition of inhaled colistimethate sodium in cystic fibrosis patients. Eur Respir J 2014;44.
4. Su S, Riccobene T, Scott C: Lung deposition of inhaled colistimethate sodium in cystic fibrosis patients 2014 (poster konferencyjny, European Respiratory Society Annual Congress 2014)
5. Taccetti G, Bianchini E, Zavataro L, Campana S, Defilippi G, Ravenni N, Trevisan F, Boni V, Braccini G, Braggion C, Cariani L: Pseudomonas aeruginosa eradication in cystic fibrosis: Preliminary data from a randomized multicenter study of two different early antibiotic treatment protocols. Pediatr Pulmonol 2010;45:337-338.
6. Taccetti G, Bianchini E, Zavataro L, Costantini D, Galici V, Campana S, Ravenni N, Trevisan F, Braccini G, Dolce D, Braggion C, Cariani L: Pseudomonas aeruginosa eradication in cystic fibrosis: Final results of a randomized multicenter study of two different early antibiotic treatment protocols. Pediatric pulmonology 2011;46:317.
7. Taccetti G, Bianchini E, Zavataro L, Campana S, Defilippi G, Ravenni N, Trevisan F, Galici V, Braccini G, Mergni G, Braggion C, Cariani L: Pseudomonas aeruginosa microbiological status and emergence of other pathogens after early eradication treatment in cystic fibrosis: A post-trial follow-up. Pediatric pulmonology 2011;46:317
8. Tamm M, Eich C, Frei R, Gilgen S, Breitenbucher A, Mordasini C: [Inhaled colistin in cystic fibrosis]. Schweiz Med Wochenschr 2000;2000 Sep 30;130:1366-1372.
9. Taberbero E, Alkiza R, Gil P, Garros J, Cantero D, Artola JL, Ramos L: Inhaled colistin in elderly patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection with pseudomonas. Eur Respir J 2012;40.
10. Taberbero E, Gil P, Alkiza R, Garros J, Hernandez A, Artola JL: Inhaled Colistin in Elderly Patients With Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis and Chronic Pseudomonas aeruginosa (PA) Bronchial Infection. Chest 2014;145:431A.
11. Bustamante AE, Mercado LR, Chavarria MU, Tejerina MR: Eradication of paeruginosa in mexican children with CF. Pediatr Pulmonol 2011;46:319-320.
12. Davidson AGF, Chilvers MA, Lillquist YP: Effects of a Pseudomonas aeruginosa eradication policy in a cystic fibrosis clinic. Curr Opin Pulm Med 2012;18:615-621
13. Brett MM, Ghoneim ATM, Littlewood JM: Prediction and diagnosis of early Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis: A follow-up study. J Clin Microbiol 1988;26:1565-1570.
14. Brodt AM, Stovold E, Zhang L: Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: A systematic review. Eur Respir J 2014;44:382-393.
15. Davidson AGF, Chilvers MA, Lillquist YP: Effects of a Pseudomonas aeruginosa eradication policy in a cystic fibrosis clinic. Curr Opin Pulm Med 2012;18:615-621.
16. Dhar R, Anwar GA, Bourke SC, Doherty L, Middleton P, Ward C, Rutherford RM: Efficacy of nebulised colomycin in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis colonised with Pseudomonas aeruginosa. Thorax 2010;65:553.
17. Dolce D, Cariani L, Ravenni N, Mergni G, Biffi A, Colombo C, Gagliardini R, Manso E, Padoan R, Soncini E, Forte F, D'Aprile A, Ratclif L, Amboni M, Casciaro R, Minicucci L, Borio T, Vieni G, Zinnarello C, Fiscarelli E, Collura M, Pensabene

- T, Braggion C, Taccetti G: Anti-P. Aeruginosa antibodies and microbiological outcome in patients treated with early eradication therapy. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:288.
18. Eber E, Thalhammer GH, Zach MS: Eradication of Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis [6]. *Eur Respir J* 2006;27:438-439.
 19. Falagas ME, Sideri G, Korbila IP, Vouloumanou EK, Papadatos JH, Kafetzis DA: Inhaled colistin for the treatment of tracheobronchitis and pneumonia in critically ill children without cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:1135-1140.
 20. Harun N-S, Sanders K, Stuart A, Steinfort C: Long-term nebulised colistin aids sputum clearance of pseudomonas Aeruginosa in adult non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183.
 21. Harun NS, Sanders K, Stuart A, Steinfort CL: Impact of nebulised colistin on sputum clearance of pseudomonas aeruginosa in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respirology* 2011;16:68.
 22. Haworth C, Bilton D, Kenyon R: Adherence with inhaled colistimethate sodium during a 6 month study in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J* 2013;42.
 23. Nikonova V, Kapranov N: Colistin efficacy for children with cystic fibrosis (CF) at the first isolation of Pseudomonas aeruginosa (PA). *J Cyst Fibrosis* 2012;11:S72.
 24. Hewer S.C., Smyth AR, Antibiotic strategies for eradicating Pseudomonas aeruginosa in people with cystic fibrosis (Review) *Cohrane Collaboration* 2014
 25. Tramper-Stranders GA, Wolfs TF, Haren NS, Aalderen WM, Nagelkerke AF, Nuijsink M, Kimpen JL, Ent CK: Controlled trial of cycled antibiotic prophylaxis to prevent initial Pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis. *Thorax* 2010;65:915-920.
 26. Trujillano RA, Aviles Ingles MJ, Antequera LT, Rentero RL, Mendez MP, Alonso Herreros JM: Efficacy of treatment with inhaled colistin in patients with bronchiectasis colonized by Pseudomonas aeruginosa non cystic fibrosis. *Int J Clin Pharm* 2013;35:1252-1253.

Nieadekwatna interwencja

27. Al-Aloul M, Miller H, Alapati S, Stockton PA, Ledson MJ, Walshaw MJ: Renal impairment in cystic fibrosis patients due to repeated intravenous aminoglycoside use. *Pediatr Pulmonol* 2005;2005 Jan;39:15-20.
28. Williams J-D, Forton J, Doull I: Tolerability of nebuliser challenge in children less than a year of age. *J Cyst Fibrosis* 2012;11:S107.
29. Young DC, Zobell JT, Waters CD, Ampofo K, Stockmann C, Sherwin CM, Spigarelli MG: Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: IV. colistimethate sodium. *Pediatr Pulmonol* 2013;2013 Jan;48:1-7.
30. Whitaker P, Davis B, Venemalm L, Williams K, Gooi J, Conway S, Peckham D: Elevated specific IgG against colomycin in patients with neurotoxicity. *J Cyst Fibrosis* 2011;10:S48.
31. Westerman EM, Le Brun PPH, Touw DJ, Frijlink HW, Heijerman HGM: Effect of nebulized colistin sulphate and colistin sulphomethate on lung function in patients with cystic fibrosis: A pilot study. *J Cyst Fibrosis* 2004;3:23-28.
32. Westerman EM, De Boer AH, Le Brun PPH, Touw DJ, Roldaan AC, Frijlink HW, Heijerman HGM: Dry powder inhalation of colistin in cystic fibrosis patients: A single dose pilot study. *J Cyst Fibrosis* 2007;6:284-292.
33. Ball R, Southern KW, McCormack P, Duff AJA, Brownlee KG, McNamara PS: Adherence to nebulised therapies in adolescents with cystic fibrosis is best on week-days during school term-time. *J Cyst Fibrosis* 2013;12:440-444.
34. McKinney ML, Fauvel V, Marcotte J-E: Early clinical experience with tobramycin inhalation powder (TIP). *J Cyst Fibrosis* 2012;11:S74.
35. Tamm M, Eich C, Frei R, Gilgen S, Breitenbucher A, Mordasini C: [Inhaled colistin in cystic fibrosis]. *Schweiz Med Wochenschr* 2000;2000 Sep 30;130:1366-1372.
36. Ruiz AT, Ingles MJA, Antequera Lardon MT, Miguel JF, Requejo CC, Redondo LR, Saez CGM, Tovar BM, Sanz EU: Study of adherence to the use of inhaled sodium colistimethate through the I-neb(registered trademark) nebulization system. *Eur Respir J* 2014;44.
37. Parkins MD, Ibrahim MA, Rendall JC, Elborn JS: Incidence & risk factors for pulmonary exacerbation treatment failure in cystic fibrosis patients chronically infected with Pseudomonas Aeruginosa. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:327.
38. Collins A, Cowperthwaite C, Dyce P, Govin B, Ashish A, Jordan T, Ledson M, Walshaw M: Use of different preparations of tobramycin solution for inhalation (TSI) in the UK. *J Cyst Fibrosis* 2010;9:S42.

39. Jensen T, Pedersen SS, Garne S: Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic Pseudomonas aeruginosa lung infection. *J Antimicrob Chemother* 1987;19:831-838.
40. Katz SL, Ho SL, Coates AL: Nebulizer choice for inhaled colistin treatment in cystic fibrosis. *Chest* 2001;119:250-255.
41. Parkins MD, Ibrahim M, Rendall JC, Elborn JS: Incidence and risk factors for frequent pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *J Cyst Fibrosis* 2010;9:S110.
42. Louzon PR, Birrer KL, Brady JM: Nebulized colistin for the treatment of multidrug-resistant gram-negative pneumonia. *Hosp Pharm* 2009;44:484-491.
43. Alothman GA, Ho B, Alsaadi MM, Ho SL, O'Drowsky L, Louca E, Coates AL: Bronchial constriction and inhaled colistin in cystic fibrosis. *Chest* 2005;2005 Feb;127:522-529.
44. Bosso JA, Liptak CA, Seilheimer DK, Harrison GM: Toxicity of colistin in cystic fibrosis patients. *DICP ANN PHARMACOTHER* 1991;25:1168-1170.
45. Brochet MS, McDuff AC, Bussieres JF, Caron E, Fortin G, Lebel D, Marcotte JE: Comparative efficacy of two doses of nebulized colistimethate in the eradication of Pseudomonas aeruginosa in children with cystic fibrosis. *Can Respir J* 2007;2007 Nov-Dec;14:473-479.
46. Byrne NM, Keavey PM, Perry JD, Gould FK, Spencer DA: Comparison of lung deposition of colomycin using the HaloLite and the Pari LC Plus nebulisers in patients with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2003;2003 Aug;88:715-718.
47. Chong E, See SC, Sharma R, Guleri A: Improving clinical quality and patient safety in cystic fibrosis paediatric patients: First multidisciplinary clinical audit at a large district hospital of northwest England. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:S712-S713.
48. Conway SP, Pond MN, Watson A, Etherington C, Robey HL, Goldman MH: Intravenous colistin sulphomethate in acute respiratory exacerbations in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1997;1997 Nov;52:987-993.
49. Conway SP, Etherington C, Munday J, Goldman MH, Strong JJ, Wootton M: Safety and tolerability of bolus intravenous colistin in acute respiratory exacerbations in adults with cystic fibrosis. *Ann Pharmacother* 2000;34:1238-1242.
50. Dasenbrook E: Recent changes in inhaled anti-pseudomonal antibiotic treatment patterns. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:159-160.
51. Maddison J, Dodd M, Webb AK: Nebulized colistin causes chest tightness in adults with cystic fibrosis. *Respir Med* 1994;88:145-147.
52. Dona M, Alatri F, Brivio A, Mamprin G, Barbisan M, Varchetta M, De SS, Gambazza S, Karapanagiotis S, Ros M: Adherence to the administration of aerosolized promixin with the I-neb adaptive aerosol delivery (AAD) system, lung function and administration times in patients with cystic fibrosis (CF). *J Cyst Fibrosis* 2013;12:S105.
53. Etherington C, Bosomworth M, Clifton I, Peckham DG, Conway SP: Measurement of urinary N-acetyl-b-d-glucosaminidase in adult patients with cystic fibrosis: Before, during and after treatment with intravenous antibiotics. *J Cyst Fibrosis* 2007;6:67-73.
54. Falagas ME, Trigkidis KK, Vardakas KZ: Inhaled antibiotics beyond aminoglycosides, polymyxins and aztreonam: A systematic review. *Int J Antimicrob Agents* 2015;45:221-233
55. Gagnadoux F, Diot P, Marchand S, Thompson R, Dieckman K, Lemarie E, Varaigne F, Maurage C, Baulieu JL, Rolland JC: [Pulmonary deposition of colistin aerosols in cystic fibrosis. Comparison of an ultrasonic nebulizer and a pneumatic nebulizer]. *Rev Mal Respir* 1996;1996;13:55-60.
56. Gartner S, Martin C, Moreno A, De M, I, Calero P, Torrent A, Rovira S, Benavides M, Ocana R: Monitoring cystic fibrosis patient's adherence to nebulised antibiotics with the i-neb adaptive aerosol delivery (AAD) system. *J Cyst Fibrosis* 2011;10:S56.
57. Gartner S, Martin C, Vallejos P, Moreno A, De M, I, Torrent A, Razquin M: Nebulised antibiotics with the I-neb adaptive aerosol delivery (AAD) system: Impact on adherence in cystic fibrosis (CF) patients. *Eur Respir J* 2012;40.
58. Gartner S, Sole A, Alvarez A, Pastor MD, Baranda F, Giron R, Martinez MT, Prados MC, Maiz L, Oliva MC, Gonzalez MI: Monitoring adherence to the inhaled antibiotic treatment and lung function in patients with cystic fibrosis (CF). *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2013;26:A55.
59. Gartner SG, Martin C, Moreno A, Pilar P, De M, I, Torrent A, Rovira S, Benavides M: Adherence to nebulised antibiotics with the I-Neb adaptive aerosol delivery (AAD) system in cystic fibrosis (CF) patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2011;24:59.

60. Geller DE, Madge S: Technological and behavioral strategies to reduce treatment burden and improve adherence to inhaled antibiotics in cystic fibrosis. *Respir Med* 2011;105:S24-S31.
61. Geller DE: New inhaled antibiotics: Drugs devices and formulations. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2011;24:4-5.
62. Haworth C, Bilton D, Kenyon R: Nebulised colistimethate sodium improves quality of life in patients with bronchiectasis colonised by pseudomonas aeruginosa. *Eur Respir J* 2013;42.
63. Herrmann G, Wu H, Song Z, Wang H, Hoiby N, Ulrich M, Riethmuller J, Doring G: Colistin/tobramycin combinations for killing of P. aeruginosa biofilms in cystic fibrosis: A pre-clinical and clinical in vivo study. *J Cyst Fibrosis* 2010;9:S40.
64. McNamara PS, McCormack P, McDonald AJ, Heaf L, Southern KW: Open adherence monitoring using routine data download from an adaptive aerosol delivery nebuliser in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibrosis* 2009;8:258-263.
65. Nazareth D, Sapina-Vivo R, Gallagher J, Kazmi SMH, Greenwood J, Ledson MJ, Walshaw MJ: The effectiveness of nebulised tobramycin over a 3 year period. *J Cyst Fibrosis* 2012;11:S73.
66. Nazareth D, Walshaw M: A review of renal disease in cystic fibrosis. *J Cyst Fibrosis* 2013;12:309-319.
67. Nikolaizik WH, Vietzke D, Ratjen F: A pilot study to compare tobramycin 80 mg injectable preparation with 300 mg solution for inhalation in cystic fibrosis patients. *Canadian respiratory journal [Revue canadienne de pneumologie]* 2008;15:259-262.
68. Nikonova V, Zhekayte E, Kapranov N: Efficacy and safety of colistin for inhalation in children 5 years old and younger with cystic fibrosis with Pseudomonas aeruginosa infection. *J Cyst Fibrosis* 2011;10:S100.
69. Sciuca S, Eremciuc R, Dimitrova O, Cotoman A: Aerosolized antibiotic therapy in cystic fibrosis with Pseudomonas aeruginosa airway infection in children. *J Cyst Fibrosis* 2014;13:S65.
70. Day AJ, Williams J, McKeown C, Bruton A, Weller PH: Evaluation of inhaled colomycin in children with cystic fibrosis [abstract]. 10th International Cystic Fibrosis Congress 1988;R.

Artykuły wtórne, poglądowne, przeglądy systematyczne, analizy ekonomiczne, listy i komentarze

71. Fiel SB: Aerosolized antibiotics in cystic fibrosis: Current and future trends. *Expert Rev Respir Med* 2008;2:479-487.
72. Whitaker P, Lavergne S, Gooi J, Naisbitt D, Park K, Peckham D: Prevalence and mechanism of adverse reactions to colistin in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibrosis* 2010;9:S50.
73. Westerman EM, Heijerman HGM, Frijlink HW: Dry powder inhalation versus wet nebulisation delivery of antibiotics in cystic fibrosis patients. *Expert Opin Drug Deliv* 2007;4:91-94.
74. Uttley L, Harnan S, Cantrell A, Taylor C, Walshaw M, Brownlee K, Tappenden P: Systematic review of the dry powder inhalers colistimethate sodium and tobramycin in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev* 2013;2013 Dec;22:476-486.
75. Uttley L, Tappenden P: Dry powder inhalers in cystic fibrosis: same old drugs but different benefits? *Curr Opin Pulm Med* 2014;2014 Nov;20:607-612.
76. Tappenden P, Harnan S, Uttley L, Mildred M, Walshaw M, Taylor C, Brownlee K: The cost effectiveness of dry powder antibiotics for the treatment of Pseudomonas aeruginosa in patients with cystic fibrosis. *Pharmacoeconomics* 2014;2014 Feb;32:159-172.
77. Tappenden P, Harnan S, Uttley L, Mildred M, Taylor CJ, Brownlee K, Walshaw M: The cost-effectiveness of dry powder antibiotics for the treatment of pseudomonas aeruginosa in patients with cystic fibrosis. *Value Health* 2013;16:A372.
78. Ryan G, Mukhopadhyay S, Singh M: Nebulised anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2003;CD001021.
79. Ryan G, Singh M, Dwan K: Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2011 Mar 16;CD001021.
80. 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. *Core Evidence* 2014;9:99-112.
81. Fiel SB: Aerosolized antibiotics in cystic fibrosis: An update. *Expert Rev Respir Med* 2014;8:305-314.
82. Lim LM, Ly N, Anderson D, Yang JC, Macander L, Jarkowski IA, Forrest A, Bulitta JB, Tsuji BT: Resurgence of colistin: A review of resistance, toxicity, pharmacodynamics, and dosing. *Pharmacotherapy* 2010;30:1279-1291.
83. Heimeshoff M, Hollmeyer H, Schreyogg J, Tiemann O, Staab D: Cost of illness of cystic fibrosis in Germany: Results from a large cystic fibrosis centre. *Pharmacoeconomics* 2012;30:763-777.

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

84. Inhaled tobramycin improves lung function and bacterial density associated with Pseudomonas aeruginosa infections in patients with cystic fibrosis: *Drugs Ther Perspect* 2004;20:1-4.
85. Appropriate antibacterial therapy is crucial in the management of Pseudomonas aeruginosa infections: *Drugs Ther Perspect* 2007;23:14-16.
86. Ozkaya-Parlakay A, Kara A, Cengiz AB: Increased risk of nephrotoxicity: Side effect of colistin use in paediatric patients. *Int J Antimicrob Agents* 2015;45:327.
87. Maiz L, Giron RM, Oliveira C, Quintana E, Lamas A, Pastor D, Canton R, Mensa J: Inhaled antibiotics for the treatment of chronic bronchopulmonary Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis: systematic review of randomised controlled trials. *Expert Opin Pharmacother* 2013;2013 Jun;14:1135-1149.
88. Aanaes K: Bacterial sinusitis can be a focus for initial lung colonisation and chronic lung infection in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibrosis* 2013;12:S1-S20.
89. Ibrahim BM, Tsifansky MD, Yang Y, Yeo Y: Challenges and advances in the development of inhalable drug formulations for cystic fibrosis lung disease. *Expert Opin Drug Deliv* 2011;8:451-466.
90. Antoniu S: Novel inhaled combined antibiotic formulations in the treatment of Pseudomonas aeruginosa airways infections in cystic fibrosis. *Expert Rev Anti-Infect Ther* 2015;13:897-905.
91. Antoniu SA, Cojocaru I: Inhaled colistin for lower respiratory tract infections. *Expert Opin Drug Deliv* 2012;2012 Mar;9:333-342.
92. Iles R, Leigh-Smith J, Drummond M, Prevost A, Vowler S: Economic evaluation of Tobramycin nebuliser solution in cystic fibrosis. *J Cyst Fibrosis* 2003;2:120-128.
93. Ballmann M, Smyth A, Geller DE: Therapeutic approaches to chronic cystic fibrosis respiratory infections with available, emerging aerosolized antibiotics. *Respir Med* 2011;105:S2-S8.
94. Beringer P, Shapiro BJ: The clinical use of colistin in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2001;7:434-440.
95. Kollef MH, Hamilton CW, Montgomery AB: Aerosolized antibiotics: Do they add to the treatment of pneumonia? *Curr Opin Infect Dis* 2013;26:538-544.
96. Balp M-M, Capkun-Niggli G, Littlewood K, Doring G, Angyalosi G: Efficacy of tobramycin inhalation powder (TIP) versus other inhaled antibiotics in cystic fibrosis (CF) patients with chronic P. aeruginosa infection: A network meta-analysis. *J Cyst Fibrosis* 2012;11:S73.
97. Bhatt JM: Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev* 2013;22:205-216
98. Bothra M, Lodha R, Kabra SK: Tobramycin for the treatment of bacterial pneumonia in children. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:565-571.
99. Brochet MS, McDuff AC, Bussieres JF, Caron E, Fortin G, Lebel D, Marcotte JE: Comparative efficacy of two doses of nebulized colistimethate in the eradication of Pseudomonas aeruginosa in children with cystic fibrosis. *Can Respir J* 2007;2007 Nov-Dec;14:473-479.
100. Calado F, Higashi K, Jansen KJ, Jansen JP, Sagkriotis A, Angyalosi G, Doring G, Elborn S, Balp M: Efficacy of inhaled antibiotics in CF patients with chronic P. aeruginosa infection: A network meta-analysis. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:326-327.
101. Campbell III PW, Saiman L: Use of aerosolized antibiotics in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1999;116:775-788.
102. Canton R, Cobos N, de GJ, Baquero F, Honorato J, Gartner S, Alvarez A, Salcedo A, Oliver A, Garcia-Quetglas E, Dapena J, Maiz L, Vazquez C, Antelo C, Martinez-Martinez L, Honorato J, Borderias L, Vendrell M: Antimicrobial therapy for pulmonary pathogenic colonisation and infection by Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:690-703.
103. Canton R, Maiz L, Escribano A, Oliveira C, Oliver A, Asensio O, Gartner S, Roma E, Quintana-Gallego E, Salcedo A, Giron R, Barrio MI, Pastor MD, Prados C, Martinez-Martinez MT, Barberan J, Caston JJ, Martinez-Martinez L, Poveda JL, Vazquez C, de GJ, Sole A: Spanish Consensus on the Prevention and Treatment of Pseudomonas aeruginosa Bronchial Infections in Cystic Fibrosis Patients. *Arch Bronconeumol* 2015;51:140-150.
104. Cheer SM, Waugh J, Noble S: Inhaled tobramycin (TOBI): a review of its use in the management of Pseudomonas aeruginosa infections in patients with cystic fibrosis. *Drugs* 2003;2003;63:2501-2520
105. Cipolla D, Chan H-K: Inhaled antibiotics to treat lung infection. *Pharma Patent Anal* 2013;2:647-663.
106. Conole D, Keating GM: Colistimethate sodium dry powder for inhalation: A review of its use in the treatment of chronic pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis. *Drugs* 2014;74:377-387.

107. Conway SP: Nebulized antibiotic therapy: the evidence. *Chron Respir Dis* 2005;2005;2:35-41.
 108. Conway SP, Peckham DG, Denton M, Brownlee KG: Optimizing treatment policies and improving care: Impact on outcome in patients with cystic fibrosis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2005;5:791-806.
 109. Das RR, Kabra SK, Singh M: Treatment of pseudomonas and staphylococcus bronchopulmonary infection in patients with cystic fibrosis. *Sci World J* 2013;2013.
 110. Braccini G, Festini F, Bom V, Neri AS, Galici V, Campana S, Zavataro L, Trevisan F, Braggion C, Taccetti G: The costs of treatment of early and chronic pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis patients. *J Chemother* 2009;21:188-192.
 111. Bradley JM, Blume SW, Balp M-M, Honeybourne D, Elborn JS: Quality of life and healthcare utilisation in cystic fibrosis: A multicentre study. *Eur Respir J* 2013;41:571-577.
 112. Doring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS: Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: Current and future strategies. *J Cyst Fibrosis* 2012;11:461-479.
 113. Falagas ME, Kasiakou SK: Toxicity of polymyxins: A systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care* 2006;10.
 114. Falagas ME, Michalopoulos A, Metaxas EI: Pulmonary drug delivery systems for antimicrobial agents: facts and myths. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:101-106.
 115. Greally P, Whitaker P, Peckham D: Challenges with current inhaled treatments for chronic Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis. *Curr Med Res Opin* 2012;28:1059-1067.
 116. Harnan SE, Uttley L, Cantrell A, Taylor CJ, Walshaw M, Brownlee K, Tappenden P: Systematic review of colistimethate sodium dry powder and tobramycin dry powder antibiotics for pseudomonas aeruginosa lung infection in cystic fibrosis. *Value Health* 2013;16:A367.
 117. Higashi K, Janssen K, Jansen J, Angyalosi G, Balp M-M, Calado F, Debonnett L, Sagkriotis A, Doring G, Elborn JS: Efficacy of inhaled antibiotics in CF patients with Pseudomonas aeruginosa (Pa) infection: A network meta-analysis (NMA). *J Cyst Fibrosis* 2014;13:S65.
 118. Janssen KJ, Higashi K, Jansen J, Doering G, Elborn S, Calado F, Sagkriotis A, Angyalosi G, Balp MM: Efficacy of inhaled antibiotics in cf patients with chronic P. Aeruginosa infection: A network meta-analysis. *Value Health* 2013;16:A619.
 119. Mukhopadhyay S, Singh M, Cater JI, Ogston S, Franklin M, Olver RE: Nebulised antipseudomonal antibiotic therapy in cystic fibrosis: A meta-analysis of benefits and risks. *Thorax* 1996;51:364-368.
 120. Littlewood KJ, Higashi K, Jansen JP, Capkun-Niggli G, Balp M-M, Doering G, Tiddens HAWM, Angyalosi G: A network meta-analysis of the efficacy of inhaled antibiotics for chronic Pseudomonas infections in cystic fibrosis. *J Cyst Fibrosis* 2012;11:419-426.
 121. Ratjen F, Brockhaus F, Angyalosi G: Aminoglycoside therapy against Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis: A review. *J Cyst Fibrosis* 2009;8:361-369.
 122. Wertz DA, Chang CL, Stephenson JJ, Zhang J, Kuhn RJ: Economic impact of tobramycin in patients with cystic fibrosis in a managed care population. *Journal of medical economics* 2011;14:759-768.
 123. Colistimethate sodium powder for inhalation (Colobreathe) for pseudomonas aeruginosa lung infection in cystic fibrosis, National Horizon Scanning Centre, 2009
 124. Hofmann T: New developments in inhaled antibiotics for the treatment of pseudomonas aeruginosa. *Curr Pharm Des* 2012;18:683-692.
- Nieadekwatny cel badania, nieadekwatny typ badania (brak randomizacji, in vitro), nieadekwatne punkty końcowe, brak dodatkowych danych**
125. Weers J: Inhaled antimicrobial therapy - Barriers to effective treatment. *Adv Drug Deliv Rev* 2015;85:24-43.
 126. Sgambati N, Clock SA, Dasgupta N, Saiman L, Moskowitz SM: Sharing of colistin-resistant pseudomonas within cystic fibrosis centers in the united states. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:325.
 127. Sharma R, Chang E, See S, Guleri A: Improving clinical quality and patient safety in cystic fibrosis paediatric patients. First multidisciplinary clinical audit at a large district hospital of northwest England. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:S64.
 128. Sole A, Gartner S, Alvarez A, Pastor D, Baranda F, Giron R, Martinez T, Prados C, Maiz L, Oliva C, Gonzalez M-I: Association of lung function with adherence to inhaled antibiotic treatment in patients with cystic fibrosis (CF). *J Cyst Fibrosis* 2013;12:S96.

129. Bozkurt-Guzel C, Gerceker AA: Post-antibiotic effect of colistin, alone and in combination with amikacin, on *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from cystic fibrosis patients. *J Antibiot* 2012;65:83-86.
130. Brouwer J, Dezaire D, Brimicombe RW, Bouazzaoui LH, Heijerman HGM: Changes in antimicrobial susceptibility in adult CF patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection treated with daily inhalation of tobramycin or colistin. *J Cyst Fibrosis* 2014;13:S85.
131. Burkett A, Vandemheen KL, Giesbrecht-Lewis T, Ramotar K, Ferris W, Chan F, Doucette S, Fergusson D, Aaron SD: Persistency of *Pseudomonas aeruginosa* in sputum cultures and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:1603-1610.
132. Valenza G, Radike K, Schoen C, Horn S, Oesterlein A, Frosch M, Abele-Horn M, Hebestreit H: Resistance to tobramycin and colistin in isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from chronically colonized patients with cystic fibrosis under antimicrobial treatment. *Scand J Infect Dis* 2010;2010 Dec;42:885-889.
133. Byrne NM, Keavey PM, Perry JD, Gould FK, Spencer DA: Comparison of lung deposition of colomycin using the HaloLite and the Pari LC Plus nebulisers in patients with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2003;2003 Aug;88:715-718.
134. 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). *J Cyst Fibrosis* 2014;13:S56.
135. Denton M, Kerr K, Mooney L, Keer V, Rajgopal A, Brownlee K, Arundel P, Conway S: Transmission of colistin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* between patients attending a pediatric cystic fibrosis center. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:257-261.
136. Nikonova VS, Kashirskaya NY, Kapranov NI: Efficacy and safety of tobramycin and Colistin for inhalation in children with cystic fibrosis from Moscow region. *J Cyst Fibrosis* 2010;9:S54.
137. Friis B: Chemotherapy of chronic infections with mucoid *Pseudomonas aeruginosa* in lower airways of patients with cystic fibrosis. *Scand J Infect Dis* 1979;11:211-217.
138. Herrmann G, Hellwig D, Heuer H-E, Heyder S, Koster H, Kroger K, Paul K, Mellies U, Schmitt A, Wagenseil D, Riethmuller J: Sequential inhalative tobramycin-colistin-combination stabilizes patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonization. *J Cyst Fibrosis* 2013;12:S71.
139. Lucca F, Guarnieri M, Rigoli R, Muffato G, Ros M, Da DL: Antibiotic resistance evolution in patients with cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonization: A four-year study. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:337-338.
140. Martha B, Croisier D, Fanton A, Astruc K, Piroth L, Huet F, Chavanet P: Factors associated with mucoid transition of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:617-623.
141. Parkins MD, Rendall JC, Elborn JS: Incidence and risk factors for pulmonary exacerbation treatment failures in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 2012;141:485-493.
142. Ratjen F, Rietschel E, Kasel D, Schwiertz R, Starke K, Beier H, van KS, Grasemann H: Pharmacokinetics of inhaled colistin in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 2006;2006 Feb;57:306-311.
143. Nebuliser systems for drug delivery in cystic fibrosis. Daniels T1, Mills N, Whitaker P. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Apr 3
144. 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 *Pseudomonas aeruginosa* lung infection, 2013 (poster konferencyjny)
145. Riethmuller J, Goldman M, Turay P: Inhalation of colistimethate dry powder (Colobreathe) results in negligible systemic exposure. *J Cyst Fibrosis* 2013;12:S71.
146. Su S, Chen C, Ghahramani P, Riccobene T, Turay P: Pharmacokinetics of colistimethate sodium (CMS) and colistin after repeated inhalation of cms in adults, adolescents and children with cystic fibrosis. *Clin Pharmacol Ther* 2014;95:S89.
147. Goldman MH, Pitt T: Lack of emergence of antimicrobial resistance of *Pseudomonas Aeruginosa* after six months inhalation of dry powder colistimethate [abstract]. *Pediatric pulmonology* 2008;43 Suppl 31:331.
148. Goldman MH, Shuster A, Haliburn C, Doring G: A randomised, open label phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of a dry powder formulation of colistimethate sodium (Colobreathe®) versus tobramycin nebuliser solution (TNS) in cystic fibrosis subjectes with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection [abstract]. *Pediatric pulmonology* 2012;47:353, Abstract.
149. Marklein G, Purr I, Reiffert SM, Horre R, Schmitt-Grohe S, Siekmeier R: Aerosol therapy with tobramycin or colistin in patients with cystic fibrosis. *Atemwegs- Lungenkr* 2005;31:431-443.

Brak dostępu

150. Bracci LS, Canessa PA, Melani AS: Aerosol therapy with nebulizers in respiratory medicine. A critical review of the literature: Clinical aspects - Part 1. *Rass Patol Appar Respir* 2005;20:232-245.
151. Somayaji R, Parkins MD: Tobramycin inhalation powder: An efficient and efficacious therapy for the treatment of Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis. *Therapeutic delivery* 2015;6:121-137.
152. Melani AS: Up-to-date on inhaled antibiotic therapy: Current evidence and perspectives. *Rass Patol Appar Respir* 2014;29:23-29.

Nieadekwatny język publikacji

153. Giron Moreno RM, Salcedo PA, Mar Gomez-Punter R: Inhaled antibiotic therapy in cystic fibrosis. *Arch Bronconeumol* 2011;47:14-18.
154. Quintana-Gallego E, Lopez-Campos JL, Calero C, Dapena FJ: [Nebulized colistin versus tobramycin in the treatment of chronic Pseudomonas colonization in cystic fibrosis patients]. *Med Clin (Barc)* 2014;2014 Jan 21;142:59-63.

11. SPIS RYCIN

Rycina 1. Częstość raportowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w trakcie trwania badania.....	64
---	----

12. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu.....	19
Tabela 2. Charakterystyka badania <i>COLO/DPI/02/05</i>	29
Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania <i>COLO/DPI/02/05</i> [3, 4]	31
Tabela 4. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania <i>COLO/DPI/02/05</i>	31
Tabela 5. Charakterystyka interwencji, którym poddawani byli pacjenci w badaniu <i>COLO/DPI/02/05</i>	32
Tabela 6. Różnica średnich zmian należnej wartości FEV ₁ % dla porównania CDPI vs CNEB po 4 tyg. leczenia w odniesieniu do <i>baseline</i> (<i>COLO/DPI/02/05</i>).....	33
Tabela 7. Opis zmian parametru FVC w obu ramionach terapeutycznych (<i>COLO/DPI/02/05</i>) [2].	33
Tabela 8. Jakość życia pacjentów w obu ramionach terapeutycznych oceniana w skali CFQ (<i>COLO/DPI/02/05</i>) [2].	33
Tabela 9. Ocena łatwości obsługi inhalatora (<i>COLO/DPI/02/05</i>) [2].	34
Tabela 10. Preferencje pacjentów odnośnie analizowanych interwencji (<i>COLO/DPI/02/05</i>).....	34
Tabela 11. Liczby i odsetki pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych dla porównania CDPI vs CNEB (<i>COLO/DPI/02/05</i>).....	35
Tabela 12. Ocena częstości występowania zgonów; CDPI vs CNEB (<i>COLO/DPI/02/05</i>).....	35
Tabela 13. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem, poważne, ciężkie, związane z leczeniem i najczęściej występujące, CDPI vs CNEB (<i>COLO/DPI/02/05</i>) [3]	36
Tabela 14. Charakterystyka badania <i>FREEDOM</i> włączonego do analizy	38
Tabela 15. Przepływ pacjentów w badaniu <i>FREEDOM</i>	41
Tabela 16. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania <i>FREEDOM</i>	41
Tabela 17. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania <i>FREEDOM</i>	42
Tabela 18. Charakterystyka interwencji (<i>FREEDOM</i>)	43
Tabela 19. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej ; CDPI vs TIS (<i>FREEDOM</i>)	45
Tabela 20. Zmiana odsetka wartości należnej FEV ₁ (FEV ₁ % w.n.) w 24 tyg. względem wartości wyjściowej dla porównania CDPI vs TIS; dane przetransformowane logarytmicznie (analiza ANCOVA); populacja ITT i PP (<i>FREEDOM</i>)	47
Tabela 21. Średnia, średnia zmiana wraz z obliczoną różnicą średnich zmian odsetka wartości należnej FEV ₁ (FEV ₁ % w.n.) w 4 tyg. (Tk) względem <i>baseline</i> (T0) dla porównania CDPI vs TIS; populacja ITT LOCF (<i>FREEDOM</i>)	48
Tabela 22. Średnia wraz z obliczoną przez autorów skorygowaną różnicą średnich zmian FVC w 24 tyg. (Tk) względem <i>baseline</i> (T0) dla porównania CDPI vs TIS; populacja ITT i PP LOCF (<i>FREEDOM</i>)	49
Tabela 23. Średnia wraz z obliczoną przez autorów skorygowaną różnicą średnich zmian FEF ₂₅₋₇₅ w 24 tyg. (Tk) względem <i>baseline</i> (T0) dla porównania CDPI vs TIS; populacja ITT i PP LOCF (<i>FREEDOM</i>)	49
Tabela 24. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zaostrzenia w 24 tyg. okresie obserwacji; CDPI vs TIS (<i>FREEDOM</i>).....	50
Tabela 25. Średni czas (SD) w dniach do wystąpienia pierwszego zaostrzenia w 24 tyg. okresie obserwacji u pacjentów z zaostrzeniami wraz z obliczoną różnicą średnich końcowych; CDPI vs TIS (<i>FREEDOM</i>).....	51
Tabela 26. Liczby i odsetki pacjentów, u których zastosowano dodatkową antybiotykoterapię w 24 tyg. okresie obserwacji; CDPI vs TIS (<i>FREEDOM</i>)	52
Tabela 27. Średni czas (SD) w dniach do zastosowania pierwszej dodatkowej antybiotykoterapii w 24 tyg. okresie obserwacji wraz z hazardem względnym i p; CDPI vs TIS (<i>FREEDOM</i>)	52
Tabela 28. Średni czas trwania dodatkowej antybiotykoterapii (SD) w dniach wraz z obliczoną różnicą średnich końcowych w 24 tyg. okresie obserwacji; CDPI vs TIS (<i>FREEDOM</i>)	53
Tabela 29. Liczba i odsetki pacjentów, którzy stosowali się do zalecanej terapii w przypadku $\geq 75\%$ zaleconych dawek w 24 tyg. okresie obserwacji; CDPI vs TIS (<i>FREEDOM</i>)	53

Tabela 30. Skorygowana średnia zmiana jakości życia dla poszczególnych domen wg CFQ-R w 24 tyg. okresie obserwacji względem wartości wyjściowych wraz ze skorygowaną różnicą średnich zmian i p; CDPI vs TIS (<i>FREEDOM</i>).....	54
Tabela 31. Liczby i odsetki pacjentów, którzy ocenili inhalator jako bardzo łatwy, łatwy, ani łatwy ani trudny, trudny i bardzo trudny w obsłudze w 24 tyg. okresie obserwacji; CDPI vs TIS (<i>FREEDOM</i>)	57
Tabela 32. Analiza utraty z leczenia (<i>FREEDOM</i>), okres obserwacji 24 tygodnie.....	58
Tabela 33. Analiza częstości występowania zgonów (<i>FREEDOM</i>) , okres obserwacji 24 tygodnie.....	59
Tabela 34. Analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych (<i>FREEDOM</i>), okres obserwacji 24 tygodnie	59
Tabela 35. Odsetki pacjentów leczonych CDPI, którzy raportowali poszczególne AEs w trakcie wizyt w 4, 8 i 24 tygodniu badania [3].	64
Tabela 36. Analiza poziomu kolistyny w osoczu, płwocinie i moczu.	65
Tabela 37. Charakterystyka badania <i>Hodson 2002</i> włączonego do analizy.	66
Tabela 38. Przepływ pacjentów w badaniu <i>Hodson 2002</i>	68
Tabela 39. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania <i>Hodson 2002</i>	68
Tabela 40. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania <i>Hodson 2002</i> (faza główna i faza extension).....	69
Tabela 41. Charakterystyka interwencji w badaniu <i>Hodson 2002</i>	71
Tabela 42. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (<i>Hodson 2002</i>).	72
Tabela 43. Średnia zmiana oraz różnica średnich zmian wartości naleźnej FEV ₁ % w 4 tygodniu badania względem wartości wyjściowej dla porównania TIS vs CNEB (<i>Hodson 2002</i>).	73
Tabela 44. <i>Compliance</i> pacjentów w względem analizowanych interwencji (<i>Hodson 2002</i>).....	73
Tabela 45. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania <i>Hodson 2002</i> (faza główna i faza extension) oraz <i>FREEDOM</i>	75
Tabela 46. Zmiana wartości naleźnej FEV ₁ % po 4 tygodniach leczenia względem <i>baseline</i> ; CDPI vs CNEB (przez TIS); <i>FREEDOM</i> , <i>Hodson 2002</i>	76
Tabela 47. Zmiana odsetka wartości naleźnej FEV ₁ (FEV ₁ % w.n.) w 5-6 miesiącu względem wartości wyjściowej dla porównania CDPI vs CNEB (poprzez wspólny komparator TIS); <i>FREEDOM 2013</i> , <i>Hodson 2002</i>	76
Tabela 48. Stopień dyscypliny terapeutycznej (<i>compliance</i>) $\geq 75\%$ dla okresu obserwacji od 4 do 24 tygodni; CDPI vs CNEB; <i>FREEDOM</i> ; <i>Hodson 2002</i>	77
Tabela 49. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stosowaniem produktu leczniczego Colobreathe® obserwowane w badaniach [5].....	80
Tabela 50. Częstość raportowania zdarzeń niepożądanych podczas stosowania produktu leczniczego Colobreathe® w oparciu o zgłoszenia spontaniczne, w okresie objętym niniejszym raportem PSUR i częstość skumulowana (łącznie w okresie objętym oceną bezpieczeństwa, PSUR1-PSUR6) – dane post-marketingowe.....	82
Tabela 51. Charakterystyka badania <i>Goldman 2013</i>	84
Tabela 52. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania <i>Goldman 2013</i>	84
Tabela 53. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania <i>Goldman 2013</i>	85
Tabela 54. Ocena bezpieczeństwa (<i>Goldman 2013</i>).....	85
Tabela 55. Zestawienie pierwotnych badań klinicznych włączonych do zidentyfikowanych przeglądów systematycznych.....	99
Tabela 56. Zestawienie przeglądów systematycznych	101
Tabela 57. Charakterystyka badania <i>PPL-252</i>	106
Tabela 58. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania <i>PPL-252</i>	107
Tabela 59. Charakterystyka pacjentów włączonych badania <i>PPL-252</i>	107
Tabela 60. Charakterystyka interwencji, którym poddawani byli pacjenci w badaniu <i>PPL-252</i>	107
Tabela 61. Średnia zmiana i różnica średnich zmian wartości parametru FEV ₁ dla porównania CDPI vs CNEB (<i>PPL-252</i>).	108
Tabela 62. Średniej depozycja pozapłucna kolistymetatu sodowego dla porównania CDPI vs CNEB (<i>PPL-252</i>).	108

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza efektywności klinicznej

Tabela 63. Średnia całkowita depozycja płucna kolistymetatu sodowego dla porównania CDPI vs CNEB (PPL-252).	109
Tabela 64 Różnica średniej depozycji płucnej kolistymetatu sodowego dla porównania CDPI vs CNEB (PPL-252) na podstawie [4].	110
Tabela 65. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania (Cameron 2014)	110
Tabela 66. Strategia wyszukiwania w bazie CRD	112
Tabela 67. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed	112
Tabela 68. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane	113
Tabela 69. Strategia wyszukiwania w bazie Embase	113
Tabela 70. Opis skali Jadad	116
Tabela 71. Ocena wiarygodności badania FREEDOM	116
Tabela 72. Ocena wiarygodności badania PPL-252.	117
Tabela 73. Ocena wiarygodności badania COLO/DPI/02/05.	117
Tabela 74. Ocena wiarygodności badania Hodson 2002.	118

13. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM): Colobreathe®	115
---	-----