



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Kolistyna
we wskazaniach:
innych niż określone w ChPL

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Aneks do raportu nr: OT.434.22.2016

Data ukończenia: 01 kwietnia 2019 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	5
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	5
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	5
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej.....	5
3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	5
4. Źródła.....	6
5. Załączniki.....	7
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	7
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	7

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr OT.434.22.2016, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 146/2016 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej 'colistinum' we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.:

- zakażenia dolnych dróg oddechowych – profilaktyka u osób po przeszczepie płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza;
- zakażenia dolnych dróg oddechowych – leczenie wspomagające w skojarzeniu z antybiotykoterapią dożylną u osób po przeszczepie płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 26.03.2019r., przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2016 roku.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Transplantacyjne (PTT), <https://p-t-t.org/>;
 - Medycyna Praktyczna (MP), <http://mp.pl>;
- europejskie i międzynarodowe:
 - Guidelines International Network (GIN), <https://www.g-i-n.net/>;
 - National Heart Lung and Blood Institute (NIH), <https://www.nhlbi.nih.gov/>;
 - National Institute for Health and Care Excellence, <https://www.nice.org.uk/>;
 - British Thoracic Society (BTS), <https://www.brit-thoracic.org.uk/>;
 - The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), <https://ishlt.org/>.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych nowych wytycznych klinicznych dotyczących przedmiotowego tematu, tj. zastosowaniu kolistyny w leczeniu zakażeń dolnych dróg oddechowych (profilaktyka i/lub leczenie wspomagające w skojarzeniu z antybiotykoterapią dożylną u osób po przeszczepie płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza).

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających kolistynę w leczeniu zakażeń dolnych dróg oddechowych – profilaktyka u osób po przeszczepie płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.03.2019 r. w bazie medycznej Medline (via PubMed) oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 28.04.2016 r. tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.434.22.2016. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja:

- osoby z zakażeniami dolnych dróg oddechowych - profilaktyka u osób po przeszczepie płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza;
- osoby z zakażeniami dolnych dróg oddechowych – leczenie wspomagające w skojarzeniu z antybiotykoterapią dożylną u osób po przeszczepie płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza;

Interwencja: kolistyna;

Komparator: bez ograniczeń;

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kolistyny w analizowanej populacji pacjentów;

Typ badań: randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania nierandomizowane, jednoramienne, badania obserwacyjne, opisy przypadków;

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do przeglądu systematycznego włączono następujące badanie:

Carillo 2018 – seria przypadków obejmująca 13 pacjentów z potwierdzoną infekcją (MDR-GN), u których podawano dożylnie jedyny antybiotyk kolistynę w dawce 6-9 miliona IU 4.5 dwa razy dziennie. Z tej grupy u 6 pacjentów podawano ją dodatkowo w nebulizacji w dawce 1 milion IU co 8 h, a u 7 u których konieczne było wykonanie tracheotomii, lek podawano bezpośrednio w trakcie bronchoskopii do każdego oskrzela (prawe/lewe) w dawce 1 milion IU dwa razy dziennie.

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Carillo 2018

U 9 pacjentów (64%) zaobserwowano odpowiedź na leczenie w postaci zmniejszenia liczby WBC ($p=0,02$) oraz obniżenia ilości CRP ($p=0,001$), ponadto wskaźnik oksygenacji (PaO_2/FiO_2) oceniający wydolność oddechową poprawił się odwrotnie proporcjonalnie do liczby WBC ($p=0,03$). U większości pacjentów zaobserwowano zmniejszenie ilości obciążenia bakteryjnego w płynie pozyskanym z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BAL) (autor badania zamieścił informację, że wynik nie był istotny statystycznie nie podając wartości p).

3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Carillo 2018

W badaniu nie zaobserwowano, że kolistyna podana bezpośrednio do dróg oddechowych nie powoduje zdarzeń niepożądanych. U jednej z pacjentek zidentyfikowano uczulenie na kolistynę (terapię kontynuowano meropenem i gentamycyną) Spośród 7 pacjentów u których wykonano tracheostomię, u 4 zdecydowano wyłączyć wentylację mechaniczną. Po 30 dniach od przeszczepu 3 pacjentów zmarło: 1 (sepsa); 1 (ciężka pierwotna dysfunkcja przeszczepu); 1 (powikłania neurologiczne).

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Carillo 2018 C. Carillo et. al., Colistin-based Treatment of Multidrug-resistant Gram-negative Bacterial Pulmonary Infections After Lung Transplantation, Transplantation Proceedings, XX, 1e4 (2018) DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.04.068
- Raport
OT.434.22.2016 Colistin TZF (colistinum) we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego: zakażenia dolnych dróg oddechowych - profilaktyka u osób po przeszczepie płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza; zakażenia dolnych dróg oddechowych – leczenie wspomagające w skojarzeniu z antybiotykoterapią dożylną u osób po przeszczepie płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza, Warszawa 2016 r.
- Obwieszczenie MZ Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych - załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r.

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
106.0, Antybiotyki peptydowe - kolistyna								
Colistin TZF, liofilizat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji i inhalacji, 1000000 IU	20 fiol.	05909990366514	280,80	294,84	314,71	314,71	ryczałt	3,20

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 27.03.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search (colistin[Title/Abstract] OR colistimethate[Title/Abstract] OR "polymyxin E"[Title/Abstract])	5705
#2	Search "Colistin"[Mesh]	3785
#3	Search (#1 or #4)	6724
#4	Search (transplant[Title/Abstract] OR transplantation[Title/Abstract])	400572
#5	Search (lung[Title/Abstract] OR lungs[Title/Abstract])	625285
#6	Search (#5 and #6 and #7)	17
#7	Search ((#3 and #4 and #5) Filters: Publication date from 2019/04/28)	0

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 27.03.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(colistin or colistimethate or "polymyxin E"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	386
#2	MeSH descriptor: [Colistin] explode all trees	152
#3	#1 or #2	386
#4	(transplant or transplantation):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	29989
#5	(lung or lungs):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	51615
#6	#3 and #4 and #5 with Cochrane Library publication date from Apr 2016 to present	1