



**BRAMITOB<sup>®</sup> (TOBRAMYCYNA)**  
**W LECZENIU PRZEWLEKŁYCH ZAKAŻEŃ**  
**PŁUC WYWOŁANYCH PRZEZ**  
***PSEUDOMONAS AERUGINOSA***  
**U CHORYCH Z MUKOWISCYDOZĄ**

**ANALIZA KLINICZNA**

Wersja 1.2

**Wykonawca:**  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 022 542 41 54  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

**Autorzy:**



Warszawa, 29 maja 2013 r.

W dniu 29 maja 2013 r. analiza kliniczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie MZ-PLR-460-17719-4/KB/13 z dnia 20 maja 2013 r. Pierwotnie analiza została zakończona 12 grudnia 2012 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>7</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>9</b>
<b>1. Cel analizy .....</b>	<b>12</b>
<b>2. Metodyka .....</b>	<b>12</b>
2.1. Źródła danych .....	12
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	13
2.3. Strategia wyszukiwania .....	15
2.4. Selekcja odnalezionych badań .....	17
2.5. Ocena jakości badań .....	17
2.6. Analiza statystyczna .....	17
<b>3. Badania włączone na podstawie przeglądu systematycznego .....</b>	<b>20</b>
3.1. Badania wtórne – przeglądy systematyczne.....	23
3.1.1. Wyniki i wnioski z przeglądów systematycznych.....	23
<b>4. Badania pierwotne .....</b>	<b>26</b>
4.1.1. Metodyka włączonych badań.....	26
4.1.2. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych .....	30
4.1.3. Charakterystyka chorych włączonych do badań .....	32
4.1.4. Stosowane interwencje .....	33
4.1.5. Punkty końcowe.....	35

---

<b>5. Ocena skuteczności tobramycyny względem ██████████</b> .....	<b>37</b>
5.1. Zgony .....	38
5.2. Jakość życia .....	38
5.3. Ocena funkcjonowania płuc .....	38
5.3.1. Ocena odsetka wartości należnej FEV <sub>1</sub> (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa) .....	38
5.3.2. Ocena reaktywności dróg oddechowych .....	40
5.4. Ocena ogólnego stanu klinicznego na podstawie kwestionariusza <i>Global Rating of Change</i> .....	41
5.5. Zmiana gęstości plwociny .....	42
5.6. Stosowanie się do zaleceń terapeutycznych ( <i>compliance</i> ) .....	43
<b>6. Podsumowanie oceny skuteczności</b> .....	<b>43</b>
<b>7. Ocena bezpieczeństwa tobramycyny względem ██████████</b> .....	<b>49</b>
7.1. Ciężkie działania niepożądane .....	49
7.2. Działania niepożądane .....	50
7.3. Zaburzenia układu oddechowego .....	50
7.4. Ocena mikrobiologiczna chorych .....	51
7.5. Przedwczesne zakończenie udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych .....	53
<b>8. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa</b> .....	<b>54</b>
<b>9. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa tobramycyny na podstawie dokumentów PSUR</b> .....	<b>59</b>

<b>10. Ograniczenia .....</b>	<b>71</b>
<b>11. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>71</b>
<b>12. Dyskusja .....</b>	<b>74</b>
<b>13. Załączniki.....</b>	<b>77</b>
13.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne.....	77
13.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych.....	78
13.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	80
13.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy .....	81
13.5. Charakterystyka badań włączonych do analizy .....	87
13.6. Skale oceny jakości badań .....	91
13.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	95
<b>14. Spis tabel .....</b>	<b>97</b>
<b>15. Spis rysunków.....</b>	<b>101</b>
<b>16. Bibliografia .....</b>	<b>102</b>

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
■	■
b/d	brak danych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach Cochrane Library
CF	ang. <i>cystic fibrosis</i> - mukowiscydoza
cfu	ang. <i>colony-forming unit</i> - jednostka tworząca kolonię
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FEV <sub>1</sub>	ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i> - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
■	■
log	logarytm
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – słownik ujednoliconej terminologii medycznej
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MIC	ang. <i>minimal inhibitory concentration</i> - minimalne stężenie hamujące
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

<b>Skrót</b>	<b>Rozwinięcie</b>
<b>OR</b>	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
<b>Peto OR</b>	ang. <i>Peto odds ratio</i> - iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
<b>PICOS</b>	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
<b>PRISMA</b>	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
<b>PSUR</b>	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> - okresowy raport o bezpieczeństwie
<b>RD</b>	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
<b>SD</b>	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
<b>SE</b>	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
<b>TOB</b>	tobramycyna
<b>URPLWmiPB</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WHO</b>	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia



## Streszczenie

### CEL

Celem raportu jest porównawcza analiza skuteczności i bezpieczeństwa tobramycyny (TOB) [REDACTED] w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą powyżej 6. roku życia.

### METODYKA

Przegląd systematyczny został wykonany zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem 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 oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0. Przeprowadzono wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych w trzech głównych bazach medycznych: Medline, Embase oraz Cochrane Library, a także dodatkowych bazach, zalecanych przez AOTM. Selekcję badań przeprowadzono na podstawie zdefiniowanych kryteriów. Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka).*

### WYNIKI

Do analizy klinicznej włączono [REDACTED]  
[REDACTED] u chorych z mukowiscydozą ze współistniejącym zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa*, u których nie stwierdzono oporności lub nietolerancji na kolistynę. Ponadto analizę bezpieczeństwa uzupełniono o dokumenty PSUR

[REDACTED]  
[REDACTED]  
Odnaleziono również cztery przeglądy systematyczne spełniające kryterium populacji i interwencji: [REDACTED]

[REDACTED] na podstawie wyników uzyskanych za pomocą metody metaanalizy sieciowej, wskazano na brak różnic w skuteczności pomiędzy tobramycyną [REDACTED], natomiast pozostałe przeglądy potwierdziły wnioski otrzymane z badań pierwotnych włączonych do analizy.

### **Skuteczność kliniczna**

Na podstawie analizy wykazano, że tobramycyna stanowi interwencję lepszą od [REDACTED] pod względem uzyskanych odsetków wartości należnych FEV<sub>1</sub> w czasie 4 tygodni [REDACTED]

[REDACTED] Obserwowana zmiana odsetka wartości należnej jest klinicznie istotna. Przewagę tobramycyny nad [REDACTED] wykazano ponadto w poprawie stanu klinicznego chorych ocenianej przez badacza [REDACTED]  
[REDACTED]

W stosunku do żadnego z analizowanych punktów końcowych nie wykazano przewagi [REDACTED]. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w częstości występowania zgonów, jakości życia, ostrej zmiany odsetka wartości FEV<sub>1</sub>, reaktywności dróg oddechowych, samoocenie stanu klinicznego chorych na podstawie kwestionariusza *Global Rating of Change*, zmiany gęstości płwociny oraz ich stosowania się do zaleceń terapeutycznych.

### **Bezpieczeństwo**

Na podstawie analizy wykazano brak różnic pomiędzy tobramycyną i [REDACTED] w częstości występowania działań niepożądanych, w tym ciężkich działań niepożądanych oraz przedwczesnego zakończenia udziału chorych w badaniu z powodu działań niepożądanych. Nie wykazano również różnic pomiędzy grupami

w ocenie mikrobiologicznej chorych, w obrębie której szczególne znaczenie ma częstość powstawania szczepów wysokoopornych i opornych na TOB.

Na podstawie dokumentów PSUR stwierdzono, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## WNIOSKI

Na podstawie uzyskanych wyników uprawnione jest wnioskowanie, iż nie jest zasadnym finansowanie tobramycyny tylko w grupie chorych opornych lub ze stwierdzoną nietolerancją na kolistynę. Wykazano, że tobramycyna charakteryzuje się lepszą skutecznością oraz podobnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z [REDACTED]. **Ponadto, nie stwierdzono zwiększonej częstości wykształcania się oporności po stosowaniu tobramycyny, zatem terapia ta powinna być również finansowana w szerszej populacji chorych.** Nie zidentyfikowano dowodów naukowych pokazujących zasadność stosowania tobramycyny w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą jedynie w przypadku wykazania oporności lub nietolerancji na kolistynę.

## 1. Cel analizy

Celem raportu jest porównawcza analiza skuteczności i bezpieczeństwa tobramycyny (TOB) z ██████████ w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą powyżej 6. roku życia.

## 2. Metodyka

Podstawą przeprowadzenia analizy klinicznej jest przegląd systematyczny. Przegląd został wykonany zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [1], *Rozporządzeniem 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* [10] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0. [5]. Problem zdrowotny został opisany w oddzielnym dokumencie stanowiącym *Analizę problemu decyzyjnego* [3], w którym określono aktualną praktykę kliniczną leczenia przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą, wybrano potencjalny komparator oraz scharakteryzowano populację docelową.

### 2.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTM w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (z wykorzystaniem wyszukiwarki Ovid),
- Embase (z wykorzystaniem wyszukiwarki Ovid),

- Cochrane Library (w tym The Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL).

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) oraz rejestry badań klinicznych: *National Institutes of Health* i *Current Controlled Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa porównywanych interwencji przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Medyczna), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków), WHO (ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia) w tym *The Uppsala Monitoring Centre* oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB).

Zwrócono się do Zamawiającego z prośbą o dokumenty przedstawiające raporty PSUR, umożliwiające przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa tobramycyny.

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

## **2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań**

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

### Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy z mukowiscydozą w wieku od 6 lat z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa*;
- **interwencja:** tobramycyna w postaci roztworu podawana drogą wziewną w dawce 300 mg dwa razy na dobę;

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- **punkty końcowe:** wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. jakość życia, zgony, ocena poprawy czynności płuc (wartość należna FEV<sub>1</sub> (ang. *forced expiratory volume in 1 second* - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa)) oraz profil bezpieczeństwa;

- **metodyka:**

- badania wtórne takie jak: przeglądy systematyczne z lub bez metaanaliz spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem 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*);
- badania eksperymentalne (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne dla ocenianej technologii medycznej (dodatkowa ocena bezpieczeństwa tobramycyny), badania dwuramienne<sup>1</sup>; badania „head-to-head”;

---

<sup>1</sup> w przypadku badań z dwoma lub większą liczbą ramion, nie wyodrębniano danych dla pojedynczych ramion na potrzeby przedstawienia wyników leczenia przed i po zastosowaniu tobramycyny

- o publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim, opublikowane do końca 2012 roku<sup>2</sup>.

#### Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. niemowlęta;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona, np. tobramycyna w postaci proszku do inhalacji;
- **komparator:** niezgodny z założonym w *Analizie problemu decyzyjnego* [3], inny niż wyżej wymieniony lub nie dotyczy w przypadku włączenia badań jednoramiennych;
- **punkty końcowe:** nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.;
- **metodyka:** przeglądy niesystematyczne (nie spełniające kryteriów Cook'a [2]), opisy przypadków tzw. case-series, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski; publikacje opublikowane po 2012 roku.

### 2.3. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (chorzy z mukowiscydozą z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa*) oraz interwencji badanej (tobramycyna). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już ograniczone pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących

---

<sup>2</sup> Wniosek refundacyjny został złożony 21.12.2012 roku, zatem zgodnie z Rozporządzeniem *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*, analiza musi być aktualna na dzień złożenia wniosku



się do komparatora. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe, dotyczące oceny zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa terapii. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach CRD, EMA, FDA, WHO w tym Uppsala Monitoring Centre oraz URPLWMIpB w celu zapewnienia czułości wyszukiwania zastosowano czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwy substancji czynnej interwencji badanej i komparatora.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla ocenianej interwencji w leczeniu chorych z mukowiscydozą z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa* zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania w obu etapach została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć oprócz badań eksperymentalnych badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 13.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 13.3.



## 2.4. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (EJ, AP). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (ANK) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 2.2.

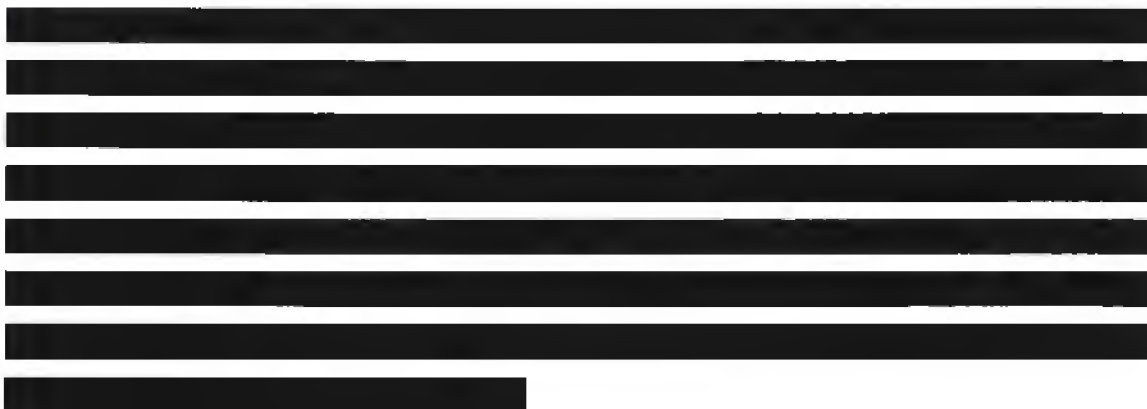
## 2.5. Ocena jakości badań

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [6]. W załączniku 13.6 przedstawiono wzór skali (Tabela 38).

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną zostaną również ocenione według szczegółowej skali stworzonej przez analityków wykonujących raport w celu dokładniejszej analizy jakości badań. Wzór skali został przedstawiony w załączniku 13.6 (Tabela 41).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE [4] (wzór skali przedstawiono w załączniku 13.6; Tabela 39).

## 2.6. Analiza statystyczna





Bramitob® (tobramycyna) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą – analiza kliniczna

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Bramitob® (tobramycyna) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą – analiza kliniczna

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]



przedstawiono w załączniku 13.4, natomiast wyniki i wnioski opisano w rozdziale 3.1.1 i odniesiono się do nich również w dyskusji (rozdział 12).

[REDACTED]

Otrzymano od Zamawiającego i włączono do analizy 10 dokumentów PSUR

[REDACTED]

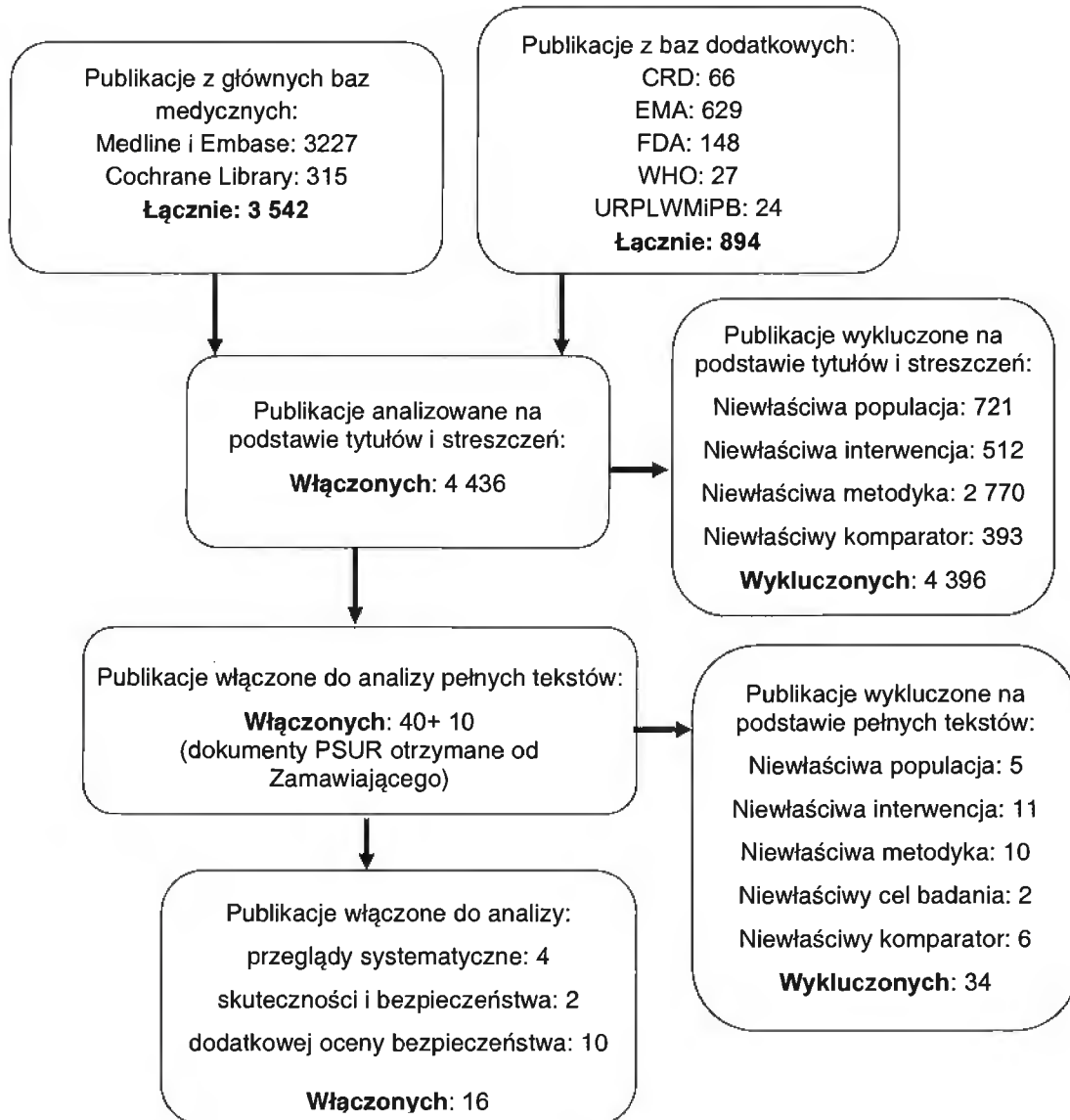
Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa tobramycyny nie włączano badań pierwotnych oceniających jej profil bezpieczeństwa względem [REDACTED]. Ocenę taką jednak przedstawiono na podstawie wyników odnalezionych przeglądów systematycznych.

W wyniku przeszukania bazy CRD oraz publikacji na stronach FDA, EMA, WHO i URPLWMIPIB [REDACTED]

Ponadto, w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 1 publikację opisującą jednoramienne badanie kliniczne (załączniku 13.1 (Tabela 34)), które zostało zakończone. Wyniki tego badania są dostępne tylko w postaci posteru [7], dlatego nie zostały bezpośrednio uwzględnione w niniejszej analizie, a jedynie nawiązano do nich w dyskusji w rozdziale 12.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 13.7.

**Rysunek 1.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [8]

### 3.1. Badania wtórne – przeglądy systematyczne

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznych odnaleziono cztery przeglądy systematyczne: [REDACTED].

Szczegółową charakterystykę przeglądów przedstawiono w załączniku 13.4. Do pierwszego przeglądu włączono łącznie 11 badań, wśród których znalazło się między innymi badanie [REDACTED]. Do przeglądu [REDACTED] włączono [REDACTED], w tym jedno badanie porównujące TOB [REDACTED] (badanie [REDACTED]), do trzeciego [REDACTED], dotyczących oceny różnych antybiotyków w leczeniu zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą, m.in. TOB [REDACTED] [REDACTED] (skuteczność ich oceniano względem placebo), a do ostatniego z wymienionych włączono łącznie 35 publikacji w tym badanie [REDACTED] oraz inne badania, w których porównano TOB z [REDACTED].

#### 3.1.1. Wyniki i wnioski z przeglądów systematycznych

W poniższej tabeli zebrano wyniki i wnioski autorów odnalezionych przeglądów. Na ich podstawie należy stwierdzić, że TOB jest terapią skuteczniejszą od [REDACTED] w odniesieniu do poprawy funkcjonowania płuc (ocenianej na podstawie FEV<sub>1</sub>).

Jedynie w przeglądzie [REDACTED] wnioskowano o porównywalnej skuteczności analizowanych antybiotyków, jednak należy podkreślić, że wniosek ten został sformułowany na podstawie wyników uzyskanych z analizy badań przeprowadzonej metodą sieciowej metaanalizy będącej stosunkowo nową metodą przeprowadzania porównań pośrednich, co sprawia, że wnioski z tego przeglądu należy traktować z określoną ostrożnością.

Ponadto, wykazano, że TOB nie powoduje nefrotoksyczności oraz utraty słuchu (można zaobserwować jedynie wystąpienie szumów usznych). U chorych leczonych tobramycyną nie zaobserwowano żadnych ciężkich działań lub zdarzeń niepożądanych. Podsumowując, należy uznać, że TOB ma korzystny profil bezpieczeństwa.

**Tabela 2.**  
**Wyniki i wnioski autorów odnalezionych przeglądów systematycznych**

Przeгляд systematyczny	Wyniki i wnioski autorów przeglądów
█	█ █ █ █
█	█ █ █ █ █





Bramitob® (tobramycyna) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą – analiza kliniczna

Przeгляд systematyczny	Wyniki i wnioski autorów przeglądów
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne na podstawie przeglądów systematycznych [REDACTED]

3 [REDACTED]

## 4. Badania pierwotne

### 4.1.1. Metodyka włączonych badań

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa tobramycyny względem [REDACTED] włączono dwa badania. Badanie [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Mimo, że w badaniu [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Interwencją badaną była tobramycyna, natomiast interwencję kontrolną [REDACTED]  
[REDACTED]

Badanie [REDACTED] [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]



Bramitob® (tobramycyna) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą – analiza kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



Bramitob® (tobramycyna) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą – analiza kliniczna

[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]	[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]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

■	■	■		■	
		■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■

■	■	■		■	
		■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■

#### 4.1.2. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych

■  
■  
■  
■  
■  
■  
■  
■  
■  
■

■  
■  
■  
■  
■  
■  
■  
■  
■

■  
■

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

### 4.1.3. Charakterystyka chorych włączonych do badań

[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]	[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]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]



#### 4.1.4. Stosowane interwencje

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by black bars.]



Bramitob® (tobramycyna) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa*  
u chorych z mukowiscydozą – analiza kliniczna

[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]	[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]	[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]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### 4.1.5. Punkty końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



Bramitob® (tobramycyna) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą – analiza kliniczna

[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]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]



## 5.1. Zgony

Wśród chorych leczonych TOB nie wystąpiły zgony, [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 10.**  
Częstość występowania zgonów w czasie [REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 5.2. Jakość życia

W badaniu [REDACTED] podano informację o braku istotnej statystycznie różnicy pomiędzy TOB [REDACTED] w wynikach dotyczących jakości życia.

Nie przedstawiono natomiast żadnych szczegółowych danych odnoszących się zastosowanego do tej oceny narzędzia, jak również nie podano żadnych wartości liczbowych.

## 5.3. Ocena funkcjonowania płuc

### 5.3.1. Ocena odsetka wartości należnej FEV<sub>1</sub> (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa)

Ocenę odsetka wartości należnej FEV<sub>1</sub> przeprowadzono na podstawie wyników badań [REDACTED]

Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa stanowi punkt końcowy istotny klinicznie umożliwiający ocenę funkcjonowania płuc a poprawa tego parametru przekłada się na poprawę jakości życia chorych z mukowiscydozą [9].

W badaniu [REDACTED] stwierdzono znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść TOB co do średniego odsetka wartości należnej FEV<sub>1</sub> przedstawionego w postaci wskaźnika tj. wartości przypadającej na miesiąc.

Z kolei analiza statystyczna (przeprowadzona przez analityków w programie RevMan) zagregowanych wyników badania [REDACTED] dla średniej zmiany odsetka wartości należnej FEV<sub>1</sub> w stosunku do wartości początkowych nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy TOB i [REDACTED]. Jednak na podstawie p-wartości przedstawionej w treści badania uprawnione jest wnioskowanie o znamiennej statystycznie przewadze tobramycyny nad [REDACTED]. Rozbieżność co do istotności statystycznej tej różnicy wynika ze sposobu jej obliczania. Autorzy badania dokonali oceny hipotezy o równości średnich na podstawie danych jednostkowych, [REDACTED]. W związku z tym wynik przedstawiony w badaniu jest bardziej wiarygodny i należy go przyjąć jako podstawowy w dalszej analizie.

W badaniu [REDACTED] przedstawiono ponadto dane dotyczące estymowanego odsetka wartości FEV<sub>1</sub> w czasie 5 miesięcy. Na podstawie uzyskanych z wykresu danych nie było możliwe obliczenie różnicy pomiędzy grupami, niemniej należy zwrócić uwagę na poprawę wyniku w grupie chorych leczonych tobramycyną oraz jego pogorszenie w grupie chorych poddanych terapii [REDACTED].

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 11.**

**Ocena odsetka wartości należnej FEV<sub>1</sub> na podstawie badań [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]

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]						

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy tobramycyną i [redacted] co do oceny ostrej zmiany odsetka wartości FEV<sub>1</sub> zarówno na początku badania, jak również na podstawie wyników uzyskanych przez chorych w 4 tygodniu jego trwania.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 12.**

**Ocena ostrej zmiany odsetka wartości FEV<sub>1</sub> na początku badania i w 4 tygodniu na podstawie badania [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]
[redacted]						

### 5.3.2. Ocena reaktywności dróg oddechowych

Ocenę reaktywności dróg oddechowych definiowaną jako redukcja odsetka wartości FEV<sub>1</sub> o co najmniej 10%, w czasie 30 minut po zastosowaniu leku przeprowadzono na podstawie badania [redacted]



Reaktywność dróg oddechowych definiowaną w ten sposób stwierdzono u 11,3% chorych leczonych tobramycyną oraz u 17,7% chorych poddanych terapii [REDACTED]. Analiza nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy TOB i [REDACTED].

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13.

Reaktywność dróg oddechowych definiowana jako redukcja odsetka wartości FEV<sub>1</sub> o co najmniej 10%, w czasie 30 minut po zastosowaniu leku w 4 tygodniu na podstawie badania [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]

#### 5.4. Ocena ogólnego stanu klinicznego na podstawie kwestionariusza *Global Rating of Change*

Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść TOB w częstotliwości występowania poprawy stanu klinicznego chorych w ocenie badacza. Ocena ogólnego stanu klinicznego została przeprowadzona z zastosowaniem kwestionariusza *Global Rating of Change*. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy w stosunku do częstotliwości występowania poprawy stanu klinicznego na podstawie samooceny dokonanej przez uczestników badania, niemniej należy zwrócić uwagę, że chorzy z grupy TOB dwukrotnie częściej oceniali swój stan kliniczny jako lepszy w porównaniu z chorymi z grupy [REDACTED]

Szczegółowe zestawienie danych wraz z uzyskanymi wynikami przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 14.**  
Ocena ogólnego stanu klinicznego uczestników w czasie 4 tygodni na podstawie badania [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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 5.5. Zmiana gęstości plwociny

Analiza wyników dotyczących zmiany gęstości plwociny została przeprowadzona na podstawie badania [REDACTED] dla populacji ITT oraz dla populacji, która została oceniona mikrobiologicznie. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy tobramycyną i [REDACTED] co do zmiany w gęstości plwociny w czasie 4 tygodni w obu analizowanych grupach chorych.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 15.**  
Zmiana gęstości plwociny w czasie 4 tygodni na podstawie badania [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]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 5.6. Stosowanie się do zaleceń terapeutycznych (compliance)

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami TOB i █████ co do stosowania się chorych do zaleceń terapeutycznych. Analizę przeprowadzono na podstawie wyników uzyskanych w badaniu █████ w czasie 4 tygodni trwania leczenia. Wyniki badania wskazują jednak, że chorych stosujących się do zaleceń terapeutycznych było więcej w grupie TOB, w związku z czym można wnioskować o większym komforcie stosowania przez chorych tobramycyny w porównaniu z █████.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 16.**  
Stosowanie się do zaleceń (compliance) w czasie 4 tygodni trwania leczenia na podstawie badania █████

	█████		█████		█████	█████	█████	█████
█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████
█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████

## 6. Podsumowanie oceny skuteczności

Skuteczność tobramycyny (TOB) w porównaniu █████ oceniono na podstawie badania randomizowanego █████, trwającego 8 tygodni (w tym trwający 4 tygodnie okres leczenia, po którym przeprowadzano ocenę części punktów końcowych) oraz jego kontynuacji – badania █████, w którym okres obserwacji wynosił 5 miesięcy (badanie trwało łącznie 10 miesięcy i 2 tygodnie, po pierwszych 5 miesiącach pierwszej fazy, następował 2-tygodniowy okres wymywania, a następnie zamiana interwencji i 5 miesięcy drugiej fazy).

Ocena skuteczności została wykonana w oparciu o analizę następujących punktów końcowych:



Wagę punktów końcowych, w których oceniano zgony, jakość życia oraz FEV<sub>1</sub> oceniono jako krytyczną, ponieważ są one istotne klinicznie i mają kluczowe znaczenie dla wnioskowania o skuteczności ocenianej interwencji. Waga pozostałych punktów ocenianych w ramach analizy skuteczności została oceniona jako wysoka.

Wyniki analizy skuteczności wykazały, że tobramycyna stanowi interwencję lepszą od ████████ pod względem uzyskiwanych przez chorych odsetków wartości należnych FEV<sub>1</sub> w czasie 4 tygodni (wynik przypadający na miesiąc oraz zmiana wyniku w stosunku do wartości początkowych). Obserwowana zmiana odsetka wartości należnej jest klinicznie istotna. Przewagę tobramycyny nad ████████ wykazano ponadto w częstotliwości występowania poprawy stanu klinicznego chorych ocenianej przez badacza na podstawie kwestionariusza *Global Rating of Change*.

W żadnym z analizowanych punktów końcowych nie wykazano przewagi ████████. Jednocześnie należy podkreślić, że **nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy** pomiędzy grupami w częstotliwości występowania zgonów, jakości życia, ostrej zmiany odsetka wartości FEV<sub>1</sub>, reaktywności dróg oddechowych, samooceny stanu klinicznego chorych na podstawie kwestionariusza *Global Rating of Change*, zmiany gęstości płwociny oraz stosowania się do zaleceń terapeutycznych.

Uzyskane wyniki dowodzą, że tobramycyna jest lekiem charakteryzującym się lepszą skutecznością względem ████████ w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą.









## 7. Ocena bezpieczeństwa tobramycyny względem



Ocena bezpieczeństwa tobramycyny względem [REDACTED] została przeprowadzona na podstawie wyników badania randomizowanego [REDACTED] trwającego 8 tygodni (w tym trwający 4 tygodnie okres leczenia, w którym dokonywano oceny mikrobiologicznej) oraz jego kontynuacji [REDACTED] w której okres obserwacji wynosił 5 miesięcy (badanie trwało łącznie 10 miesięcy i 2 tygodnie, po pierwszych 5 miesiącach pierwszej fazy, następował 2-tygodniowy okres wymywania, a następnie zamiana interwencji i 5 miesięcy drugiej fazy).

Analiza została przeprowadzona względem częstości występowania działań niepożądanych ogółem, w tym ciężkich działań niepożądanych, częstości występowania zaburzeń układu oddechowego, oceny mikrobiologicznej chorych oraz przedwczesnego zakończenia udziału chorych w badaniu z powodu działań niepożądanych.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 7.1. Ciężkie działania niepożądane

Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy TOB i [REDACTED] w częstości występowania ciężkich działań niepożądanych w czasie 8 tygodni analizowanej na podstawie wyników badania [REDACTED].

Przyjęto założenie, że są to działania a nie zdarzenia niepożądane, ponieważ dane dotyczące częstości ich występowania zostały przedstawione razem z danymi na temat częstości występowania działań niepożądanych ogółem opisanych jako działania niepożądane zaistniałe w okresie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*).

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 18.**  
Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych w czasie 8 tygodni na podstawie badania ██████████

	██████		██████		██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

## 7.2. Działania niepożądane

Na podstawie analizy wyników badania ██████████ nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy TOB i ██████ w częstości występowania działań niepożądanych ogółem w czasie 8 tygodni.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 19.**  
Częstość występowania działań niepożądanych ogółem w czasie 8 tygodni na podstawie badania ██████████

	██████		██████		██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

## 7.3. Zaburzenia układu oddechowego

Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego oceniano na podstawie wyników badania ██████████. Zarówno w częstości występowania zaburzeń układu oddechowego ogółem, jak również w stosunku do poszczególnych zdarzeń analizowanych w obrębie tej kategorii nie wykazano znamiennej statystycznie różnic pomiędzy grupą TOB i ██████.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.



Tabela 21.

Ocena mikrobiologiczna chorych w czasie 4 tygodni na podstawie badania Hodson 2002 oraz w czasie 5 miesięcy na podstawie badania [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]	[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]	[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]	[REDACTED]
[REDACTED]								

W badaniu [REDACTED] podano również informację o odsetkach chorych, u których najwyższe minimalne stężenie hamujące (MIC, ang. *minimal inhibitory concentration*) wynosiło co najmniej 4 mg/l<sup>-1</sup> na początku udziału w badaniu i/lub po 4 tygodniach leczenia. Ponadto, przyjęto, że wartość MIC co najmniej 4 mg/l<sup>-1</sup> dla poszczególnych terapii jest wartością wskazującą na oporność bakterii *Pseudomonas aeruginosa* na działanie tobramycyny lub [REDACTED]

[REDACTED]

Pomiary wykonane po 4 tygodniach terapii wykazały brak istotnego statystycznie wzrostu odsetka chorych, u których stwierdzono obecność co najmniej 1 szczepu *Pseudomonas aeruginosa* opornego na tobramycynę. W grupie chorych leczonych TOB odsetek ten wynosił 38% przed rozpoczęciem leczenia oraz 49% po jego zakończeniu. Natomiast w grupie leczonych ██████ nie uległ zmianie i wyniósł 55%.

Z kolei analogiczna ocena przeprowadzona dla oporności szczepów *Pseudomonas aeruginosa* na ██████ wykazała nieistotną redukcję oporności w grupie chorych leczonych tobramycyną (z 27% na początku badania do 16% po 4 tygodniach leczenia), natomiast w grupie chorych leczonych ██████ odsetek pozostał niezmienny i wyniósł 34%.

## 7.5. Przedwczesne zakończenie udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych

Brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami stwierdzono w częstości przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu w czasie 8 tygodni.

Dane z badania ██████ oraz wynik ich analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 22.**

**Częstość przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych w czasie 8 tygodni na podstawie badania ██████**

	█████		█████		█████	█████	█████	█████
█████	█████	█	█████	█	█████	█████	█████	█
█████	█████	█	█████	█	█████	█	█	█

## 8. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa tobramycyny (TOB) w porównaniu z ██████████ oceniono na podstawie badania randomizowanego ██████████ trwającego 8 tygodni (w tym trwający 4 tygodnie okres leczenia, w którym dokonywano oceny mikrobiologicznej) oraz jego kontynuacji - badania ██████████ w którym okres obserwacji wynosił 5 miesięcy (badanie trwało łącznie 10 miesięcy i 2 tygodnie, po pierwszych 5 miesiącach pierwszej fazy, następował 2-tygodniowy okres wmywania, a następnie zamiana interwencji i 5 miesięcy drugiej fazy).

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa stosowania tobramycyny względem ██████████ oceniono według zaleceń GRADE [4].

Jakość danych z badania ██████████ oceniono jako średnią (wyjaśnienie oceny opisano w rozdziale 6).

Wagę punktów końcowych, w których oceniano częstość występowania działań niepożądanych oraz oceniono chorych pod względem mikrobiologicznym na krytyczną, ponieważ są one istotne klinicznie i mają kluczowe znaczenie dla wnioskowania o bezpieczeństwie ocenianej interwencji, natomiast wagę przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych oceniono jako wysoką.

Ocena mikrobiologiczna stanowi ponadto istotny punkt końcowy służący wykazaniu czy tobramycyna ma wpływ na wykształcanie się oporności, co skutkuje koniecznością jej stosowania tylko u chorych, którzy są oporni lub nie tolerują kolistyny.

Przeprowadzona analiza wykazała brak różnic pomiędzy tobramycyną i ██████████ w częstości występowania działań niepożądanych, w tym ciężkich działań niepożądanych oraz przedwczesnego zakończenia udziału chorych w badaniu tobramycyny w porównaniu z ██████████. Należy podkreślić, że nie wykazano różnic

pomiędzy grupami w ocenie mikrobiologicznej chorych, w obrębie której szczególne znaczenie ma częstość powstawania szczepów wysokoopornych i opornych na TOB.

Na podstawie uzyskanych wyników można zatem wnioskować o porównywalnych oraz korzystnych profilach bezpieczeństwa tobramycyny i ██████████. Uzyskane wyniki wskazują, że tobramycyna nie powoduje zwiększenia częstości wykształcania się oporności u chorych, dlatego też powinna być stosowana w praktyce klinicznej tak samo jak ██████████. Nie ma podstaw do ograniczenia stosowania jej tylko u chorych, u których uprzednio stwierdzono oporność lub nietolerancję na kolistynę.









Bramitob® (tobramycyna) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa*  
u chorych z mukowiscydozą – analiza kliniczna

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 9. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa tobramycyny na podstawie dokumentów PSUR

W ramach analizy uzupełniającej zaprezentowano dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa tobramycyny, uzyskane z 10 dokumentów PSUR [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



























## SKUTECZNOŚĆ

Wyniki analizy skuteczności wykazały, że tobramycyna stanowi interwencję lepszą od [REDAKTOWANO] pod względem uzyskiwanych przez chorych odsetków wartości należnych FEV<sub>1</sub> w czasie 4 tygodni (zmiana wyniku przypadająca na miesiąc oraz zmiana wyniku w stosunku do wartości początkowych). Obserwowana zmiana odsetka wartości należnej jest klinicznie istotna. Przewagę tobramycyny nad [REDAKTOWANO] wykazano ponadto w częstości występowania poprawy stanu klinicznego chorych ocenianej przez badacza na podstawie kwestionariusza *Global Rating of Change*.

W stosunku do żadnego z analizowanych punktów końcowych nie wykazano przewagi [REDAKTOWANO]. Jednocześnie należy podkreślić, że nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w częstości występowania zgonów, jakości życia, ostrej zmiany odsetka wartości FEV<sub>1</sub>, reaktywności dróg oddechowych, samooceny stanu klinicznego chorych na podstawie kwestionariusza *Global Rating of Change*, zmiany gęstości płwociny oraz stosowania się do zaleceń.

## BEZPIECZEŃSTWO

Przeprowadzona analiza wykazała brak różnic pomiędzy tobramycyną i [REDAKTOWANO] w częstości występowania działań niepożądanych, w tym ciężkich działań niepożądanych oraz przedwczesnego zakończenia udziału chorych w badaniu z powodu działań niepożądanych. Należy podkreślić, że nie wykazano różnic pomiędzy grupami w ocenie mikrobiologicznej chorych, w obrębie której szczególne znaczenie ma częstość powstawania szczepów wysokoopornych i opornych na TOB.

Na podstawie dokumentów PSUR stwierdzono, [REDAKTOWANO]  
[REDAKTOWANO]  
[REDAKTOWANO]  
[REDAKTOWANO]  
[REDAKTOWANO]



## WNIOSKI KOŃCOWE

Na podstawie uzyskanych wyników uprawnione jest wnioskowanie, iż nie jest zasadnym finansowanie tobramycyny tylko w grupie chorych opornych lub ze stwierdzoną nietolerancją na kolistynę.

Wykazano, że tobramycyna charakteryzuje się lepszą skutecznością w odniesieniu do uzyskiwanej wartości należnej FEV<sub>1</sub> oraz podobnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z [REDACTED]. Ponadto nie stwierdzono zwiększonej częstości wykształcania się oporności po stosowaniu tobramycyny, zatem terapia ta powinna być również finansowana w szerszej populacji chorych. Nie zidentyfikowano dowodów naukowych pokazujących zasadność stosowania tobramycyny w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą jedynie w przypadku wykazania oporności lub nietolerancji kolistyny.

## 12. Dyskusja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]



## 13.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 35.

Strategia wyszukiwania w bazie Embase i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline i Embase
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■

Data ostatniego wyszukiwania: 29.05.2013 r.

**Tabela 36.**  
**Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań**

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Cochrane Library
#1	[REDACTED]	[REDACTED]
#2	[REDACTED]	[REDACTED]
#3	[REDACTED]	[REDACTED]
#4	[REDACTED]	[REDACTED]
#5	[REDACTED]	[REDACTED]
#6	[REDACTED]	[REDACTED]
#7	[REDACTED]	[REDACTED]

Data ostatniego wyszukiwania: 29.05.2013 r.

### 13.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 37.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
[Redacted]	[Redacted]	■
	[Redacted]	■
[Redacted]	[Redacted]	■
	[Redacted]	■
[Redacted]	[Redacted]	■
	[Redacted]	■
[Redacted]	[Redacted]	■
[Redacted]	[Redacted]	■
	[Redacted]	■
[Redacted]	[Redacted]	■
	[Redacted]	■

[Redacted]

Data ostatniego wyszukiwania 29.05.2013 r.







Bramitob® (tobramycyna) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą – analiza kliniczna

[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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			





















**Tabela 39.**  
**Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE**

<b>Rodzaj badania:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– badanie z randomizacją = jakość wysoka</li> <li>– badanie obserwacyjne = jakość niska</li> <li>– jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska</li> </ul>
<b>Czynniki obniżające jakość danych:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania</li> <li>– ważna niezgodność wyników (–1)</li> <li>– umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych</li> <li>– nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1)</li> <li>– duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)</li> </ul>
<b>Czynniki zwiększające jakość danych:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;2 (albo &lt;0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników <math>\geq 2</math> badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1)</li> <li>– bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;5 (albo &lt;0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2)</li> <li>– wykazanie zależności efektu od dawki (+1)</li> <li>– wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)</li> </ul>

**Tabela 40.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

<b>Typ badania</b>	<b>Rodzaj badania</b>	<b>Opis podtypu</b>
<b>Przegląd systematyczny RCT</b>	<b>IA</b>	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT;
	<b>IB</b>	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy;
<b>Badanie eksperymentalne</b>	<b>IIA</b>	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją <sup>2</sup> ;
	<b>IIB</b>	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją;
	<b>IIC</b>	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup> ;
<b>Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną</b>	<b>IIIA</b>	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych;
	<b>IIIB</b>	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną;
	<b>IIIC</b>	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną;

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną;
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne);
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest <sup>4</sup> ;
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup> ;
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów;
	IVD	Opis przypadku;
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów;

<sup>1</sup> Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996.

<sup>2</sup> Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT.

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT.

<sup>4</sup> Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim.

<sup>5</sup> Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania.

**Tabela 41.**

**Szczegółowa ocena jakości badań stworzona przez analityków wykonujących raport**

■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]		
■	[REDACTED]		
■	[REDACTED]		
■	[REDACTED]		
■	[REDACTED]		
■	[REDACTED]		
■	[REDACTED]		

[REDACTED]







## 14. Spis tabel

Tabela 1. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje .....	19
Tabela 2. Wyniki i wnioski autorów odnalezionych przeglądów systematycznych.....	24
.....	27
.....	28
.....	31
.....	32
.....	34
.....	35
.....	36
Tabela 10. Częstość występowania zgonów w czasie .....	38
.....	39
Tabela 11. Ocena odsetka wartości należnej FEV <sub>1</sub> na podstawie badań .....	39
.....	40
Tabela 12. Ocena ostrej zmiany odsetka wartości FEV <sub>1</sub> na początku badania i w 4 tygodniu na podstawie badania .....	40

---

Tabela 13. Reaktywność dróg oddechowych definiowana jako redukcja odsetka wartości FEV <sub>1</sub> o co najmniej 10%, w czasie 30 minut po zastosowaniu leku w 4 tygodniu na podstawie badania [REDACTED] .....	41
Tabela 14. Ocena ogólnego stanu klinicznego uczestników w czasie 4 tygodni na podstawie badania [REDACTED] .....	42
Tabela 15. Zmiana gęstości plwociny w czasie 4 tygodni na podstawie badania [REDACTED] .....	42
Tabela 16. Stosowanie się do zaleceń ( <i>compliance</i> ) w czasie 4 tygodni trwania leczenia na podstawie badania [REDACTED] .....	43
Tabela 17. Podsumowanie oceny skuteczności dla porównania tobramycyny względem [REDACTED] .....	46
Tabela 18. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych w czasie 8 tygodni na podstawie badania [REDACTED] .....	50
Tabela 19. Częstość występowania działań niepożądanych ogółem w czasie 8 tygodni na podstawie badania [REDACTED] .....	50
Tabela 20. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego w czasie 8 tygodni na podstawie badania [REDACTED] .....	51
Tabela 21. Ocena mikrobiologiczna chorych w czasie 4 tygodni na podstawie badania <i>Hodson 2002</i> oraz w czasie 5 miesięcy na podstawie badania [REDACTED] .....	52
Tabela 22. Częstość przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych w czasie 8 tygodni na podstawie badania [REDACTED] .....	53
Tabela 23. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa dla porównania [REDACTED] .....	56

[Redacted]	60
[Redacted]	60
[Redacted]	61
[Redacted]	61
[Redacted]	62
[Redacted]	63
[Redacted]	65
[Redacted]	66
[Redacted]	67
[Redacted]	70

Tabela 34. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane kliniczne dla terapii tobramycyną w populacji docelowej.....	77
--	----

Tabela 35. Strategia wyszukiwania w bazie Embase i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań .....	78
--	----

Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań .....	79
Tabela 37. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....	80
Tabela 38. Ocena jakości danych wg skali Jadad .....	91
Tabela 39. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE .....	92
Tabela 40. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii <sup>1</sup> .....	92
Tabela 41. Szczegółowa ocena jakości badań stworzona przez analityków wykonujących raport.....	93
Tabela 42. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	95

## 15. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego.....	22
--	----



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]



[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]