

Colistimetato de sodio, polvo seco para inhalación (Colobreathe®)

Informe de evaluación para la Comisión Farmacoterapéutica del Hospital Universitario Vall d' Hebron
Fecha: 12/11/2015 Código: 12/15

1. SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectúa la solicitud: ---

Servicio: ---

Justificación de la solicitud: Colobreathe® se solicita para pacientes de 6 años o más, afectados de fibrosis quística, y colonizados crónicamente por *Pseudomonas aeruginosa*.

Fecha de recepción de la solicitud: Noviembre 2015

Autores: Pablo Piera, JCJuarez, Lourdes Girona

2. AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Colistimetato de sodio, polvo para inhalación.

Nombre comercial: Colobreathe®

Laboratorio: Forest Laboratories UK Ltd

Grupo terapéutico: Antibacterianos para uso sistémico, otros antibacterianos.

Código ATC: J01XB01

Vía de administración: Inhalada

Dispensación: Uso hospitalario

Vía de registro: Centralizada EMA

Presentaciones i precios			
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código nacional	Coste por unidad PVL (coste HUVH +IVA-desc)
Colobreathe® 1.662.500 UI, cápsulas duras + inhalador de polvo Turbospin®	56 cápsulas por envase	701286	1.000 € (763 €)

Tabla I. Presentación y precio

3. AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

3.1 Introducción y mecanismo de acción

El colistimetato de sodio es un antibiótico que pertenece al grupo de les polimixinas sintetizadas por diversas cepas de *Bacillus polymyxa*.

Su estructura química se caracteriza por presentar un anillo polipeptídico policatiónico (8-10 aminoácidos) unidos a un ácido graso.

Presenta una actividad bactericida incluso sobre la población bacteriana en fase de reposo, con un mecanismo de acción basado en una acción de “detergentes catiónicos” o surfactantes, gracias a su capacidad de interactuar con los fosfolípidos de la membrana bacteriana.

El espectro de acción incluye exclusivamente bacterias gram negativas aerobias. Destaca la actividad sobre *Ps. aeruginosa*, que la inhibe a concentraciones inferiores a 8µg/mL. También son sensibles: *Salmonella*, *Shigella*, *Haemophilus*, *Bordetella*, *Pasteurella* i *Vibrio*. Cabe destacar que los géneros *Proteus*, *Providencia* y *Serratia* acostumbran a ser resistentes. El mecanismo de resistencia se produce para la reducción de la accesibilidad de la molécula a

lugares de unión de la membrana. Esta resistencia es cruzada entre las polimixinas, pero no lo es respecto a otros antibióticos.

Colistimetato en polvo seco (CPS) por inhalación (Colobreathe® 1.662.500 UI, cápsulas duras + inhalador de polvo Turbospin®) es una nueva formulación galénica que se administra con un inhalador de polvo seco. En principio, este mecanismo permite una fácil y rápida administración de la dosis, sobretodo comparado con las formas tradicionales de colistina nebulizada (Promixin®, Colistimetato de sodio G.E.S.®). Reduciría, la carga de tratamiento en estos pacientes, contribuyendo a la adherencia a los medicamentos pautados con una eficacia similar a la tobramicina nebulizada (TN).



3.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

EMA i AEMPS: Colobreathe® está indicado para el tratamiento de infecciones pulmonares crónicas debidas a *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística (FQ) de 6 años de edad y mayores.

- Aprobación EMA: 07/03/2012
- Aprobación AEMPS: 09/09/2013

FDA: No está aprobada ninguna especialidad farmacéutica con colistimetato sódico por vía inhalada.

3.3 Posología, forma de preparación y administración

La dosis recomendada de CPS es de 1.662.500 UI (125mg) administrado dos veces al día.

Cada envase contiene 56 cápsulas y un dispositivo inhalador de polvo Turbospin®, suficiente para 4 semanas d uso. El Turbospin® es un inhalador de polvo seco impulsado por flujo inspiratorio que, según se ha observado en los estudios, produce un mayor depósito de principio activo en los pulmones respecto a los dispositivos nebulizadores. Se considera que la dosis de 1.662.500 UI administrada en forma de polvo seco es equivalente a una dosis de 2.000.000 UI de colistimetato sódico administrado mediante nebulización.

Posología en situaciones especiales:

- Insuficiencia renal: No se considera necesario ajustar la dosis.
- Insuficiencia hepática: No se considera necesario ajustar la dosis.

3.4 Farmacocinética

Los diversos estudios muestran las siguientes dadas sobre el perfil farmacocinético:

- **Absorción**

El colistimetato sódico no se absorbe de manera apreciable a través del tracto gastrointestinal. Respecto la absorción sistémica observada después de la administración pulmonar, no se esperan niveles > 3 mg/mL en suero.

- **Distribución**

En un estudio de diez pacientes con fibrosis quística (FQ) comparando la administración de CPS frente la forma nebulizada, se observó que en la forma nebulizada, sólo el 5,9% se depositó en el pulmón quedando retenida en el nebulizador hasta un 49,9%. El porcentaje de dosis que se depositó en los pulmones en pacientes que inhalaban polvo seco fue de 11,6%. También se pudo observar que la cantidad de dosis depositada en la orofaringe fue de 2,9% en el colistimetato nebulizado y llegó hasta un 71,1% con los inhaladores de polvo seco.

La unión a proteínas es baja. Un estudio realizado en pacientes con FQ proporcionó un $V_{dEE} = 0,09$ L/kg.

- **Eliminación**

La principal ruta de eliminación de las polimixinas es por excreción renal. En sujetos con función renal normal aproximadamente un 40% de una dosis administrada vía parenteral se detecta en orina después de 8 horas des de la administración y hasta un 80% en las primeras 24 horas.

En el estudio de absorción sistémica se observó una excreción urinaria mínima, con menso de un 3% de la dosis administrada con polvo seco eliminada en la orina en forma de colistimetato de sodio y colistina.

4. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

4.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Sólo hay publicado un estudio **pivotal**:

- **COLO/DPI/02/06**: Estudio fase III, prospectivo, aleatorizado, abierto; realizado en pacientes de 6 o más años afectados de FQ y colonizados crónicamente por *Ps. aeruginosa*. En este estudio se evaluó la eficacia y seguridad en la administración inhalada de CPS frente de TN. El estudio se completó entre el período de Marzo de 2003 a Octubre de 2007.

4.2.a Resultados de los ensayos clínicos

1. Eficacia de CPS vs TN

- **Schuster A, et al.** Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study. *Thorax*. 2013; 68:344-50

- Diseño: Ensayo en fase III, aleatorizado, internacional, abierto, multicéntrico con el objetivo de evaluar la seguridad y eficacia de CPS en pacientes diagnosticados de mucoviscidosis y colonizados crónicamente por la bacteria *Pseudomonas aeruginosa*.
- Pacientes: 380, se incluyeron 373 pacientes ITT y finalmente 261 pacientes PP.
- Tratamiento: Antes de la aleatorización, los pacientes hicieron dos ciclos de tratamiento (un ciclo = 28 días on + 28 días off) con TN. Después se aleatorizaron en proporción 1:1 en dos ramas:
 - Pacientes tratados con CPS: 187 pacientes los cuales recibieron durante 24 semanas CPS 1.662.500 UI dos veces al día.
 - Pacientes tratados con TN: 193 pacientes con un régimen de TN 300mg dos veces al día, administrada en tres ciclos de 28 días.
- Las características clínicas y demográficas de los pacientes fueron similares en los dos grupos analizados.
- Criterios de inclusión: Pacientes con ≥ 6 años, volumen aspirado máximo en el primer segundo de la aspiración forzada (FEV₁) entre 25-75% del valor teórico, infección crónica por *Ps. aeruginosa* y estabilidad clínica.
- Criterios de exclusión: Cultivos positivos a *Burkholderia cepacia* complex, exacerbación pulmonar o hipersensibilidad a los principios activos del estudio.
- Variables principales: Cambio en el valor de FEV₁ % mediante la semana 24 respecto el valor basal.
- Variables secundarias: Tasa de resistencia del germen a los antibióticos utilizados, cambio en pruebas funcionales respiratorias (FVC, FEV₁, PEF_R, FEF₂₅₋₇₅), cumplimiento con la medicación de estudio, incidencia y intensidad de los efectos adversos, preferencia por TN o CPS en pacientes con experiencia en las dos medicaciones, calidad de vida (evaluada con un cuestionario validado), niveles de colistina en suero, orina y esputo en pacientes en el grupo con CPS en los visitas 1, 2 i 6.
- Tipo de análisis: estudio de no inferioridad con análisis por intención de tratar y por protocolo. El criterio de no inferioridad se cumple si el límite inferior del intervalo de confianza al 95% es superior a -3.0%, tanto por la población PP como por la ITT.

Según se ha visto anteriormente, el promotor del ensayo definió como criterio de no inferioridad cuándo el límite inferior del intervalo de confianza fuera mayor a -3.0%, tanto en la población ITT como la población PP. **Como consecuencia que las dadas obtenidas no seguían una distribución normal, los resultados fueron evaluados utilizando un análisis con transformación logarítmica.**

Con estos antecedentes, **los criterios de no inferioridad se cumplieron en el análisis logarítmico**, pero no ocurrió lo mismo en el análisis hecho con las dadas en la escala absoluta original (Tabla II). Además, el análisis hecho con las dadas de todos los pacientes con la última observación realizada (PUOR) tampoco mostró no inferioridad.

Taula II. Resultados del ensayo COLO/DPI/02/06. Resultados expresados por CPS.

Tipo de análisis	Población	Dadas incluidas en el análisis	CPS (n)	TN (n)	Variación media de FEV1% respecto al valor basal	IC 95%*	No inferioridad
Análisis en la escala original absoluta	ITT	PUOR	183	190	-1.16	-3.15, 0.84	No
		PCE	153	171	-0.43	-2.59, 1.72	Si
	PP	PUOR	141	157	-1.49	-3.79, 0.81	No
		PCE	120	141	-0.99	-3.48, 1.51	No
Análisis logarítmico	ITT	PUOR	183	190	-0.98	-2.74, 0.86	Si
		PCE	153	171	-0.29	-2.20, 1.70	Si
	PP	PUOR	141	157	-1.10	-3.08, 0.97	No
		PCE	120	141	-0.56	-2.71, 1.70	Si

* El límite inferior del intervalo de confianza debe ser mayor que -3% para satisfacer los criterios de no inferioridad.
PCE: Pacientes que completaron el estudio. Pacientes que llegaron hasta la semana 24 de tratamiento.
PUOR: Resultados de todos los pacientes con la última observación realizada.
CPS: Colistimetato polvo seco.
TN: Tobramicina nebulizada.

En cuanto a las variables secundarias:

- Los resultados obtenidos en las pruebas de función respiratoria consideradas como variables secundarias se muestran en la siguiente tabla:

Taula III. Análisis de pruebas funcionales respiratorias secundarias hechas la semana 24/visita final (visita 6) de el estudio.

	ITT	IC 95%	PP	IC 95%
FVC	0.01L	[(-0.09) - (0.10 L); p=0,886]	-0.02 L	[(-0.12) - (0.08 L); p=0,697]
FEV₁	-0.05 L/s	[(-0.12) - (0.01 L/s); p= 0,120]	-0.07 L/s	[(-0.14) - (0.01 L/s); p=0,077]
PEF	-3.32 L/min	[(-16.31) - (9.67 L/min); p=0,616]	-8.73 L/min	[(-22.69) - (5.22 L/min); p=0,219]
FEF₂₅₋₇₅	-0.12 L/s	[(-0.23) - (-0.01 L/s); p=0,038]	-0.12 L/s	[(-0.26) - (0.01 L/s); p=0,063]

FVC: Capacidad vital forzada.

FEV₁: Volumen máximo de aire aspirado en el primer segundo .

PEF: Flujo espiratorio máximo.

FEF₂₅₋₇₅: Flujo espiratorio forzado entre el 25%-75% de la FVC.

- Como se puede observar en la tabla III, todas las pruebas de función pulmonar al final del estudio fueron iguales para los dos tratamientos, excepto por el valor de FEF₂₅₋₇₅ en el análisis por ITT dónde se observaron diferencias significativas favorables al comparador.
- Cuánto a la proporción de cultivos resistentes a colistina en los dos grupos fue baja, con un valor de ≤1,1%, que se mantuvo estable a lo largo del tratamiento. El porcentaje de aislados resistentes a tobramicina no varió substancialmente durante el estudio.
- También se midieron la calidad de vida de los pacientes mediante cuestionarios validados. No se detectaron diferencias significativas en cuanto a la calidad de vida de los pacientes. Si bien es cierto, se observó cierta tendencia favorable al tratamiento con CPS, sobre todo en los parámetros definidos como "carga de tratamiento" (p=0.091) en

la semana 24. Este valor fue estadísticamente significativo a la semana 4 ($p < 0.001$) por el tratamiento con CPS.

- Otra variable secundaria que se tuvo en cuenta en el estudio fue la adherencia al tratamiento por parte de los pacientes. Se calculó que un 66.7% de los pacientes tratados con CPS recibieron $\geq 75\%$ de las dosis. Este valor fue de 70.7% por el grupo de la TN.
- Respecto al tiempo hasta una exacerbación pulmonar y el tiempo necesario hasta la necesidad de una terapia adicional antipseudomónica, se observó cierta tendencia favorable por el tratamiento con CPS con unos valores medios de 63.70 días y 55.28, respectivamente. Los mismos valores por TN fueron 59.39 i 51.79 días. En este apartado se hizo un análisis de subgrupos muy interesante que se resume en la tabla siguiente:

Subgrupo edad	Branca estudio	Tiempo hasta exacerbación (n)	Tiempo hasta terapia adicional antipseudomónica (n)
≤ 12 años	CPS	74.11 (9)	52.83 (12)
	TN	40.0 (11)	34.64 (14)
> 12 a < 18 años	CPS	55.05 (20)	57.15 (27)
	TN	69.73 (15)	69.16 (19)
≥ 18 años	CPS	65.68 (40)	54.89 (53)
	TN	60.57 (49)	50.37 (63)

Tabla IV: Tiempo hasta exacerbación pulmonar aguda y tiempo hasta adición al tratamiento de otra terapia antipseudomónica (ITT).

Según estos datos, los mayores beneficiarios de la terapia con CPS serían la subpoblación de pacientes con una edad igual o inferior a 12 años, con una media de 74.11 días hasta exacerbación. Por contra, los pacientes con edades entre 12 y 18 años no obtendrían beneficio utilizando CPS ya que los resultados fueron mejores por la branca tratada con TN. Por último, el subgrupo de pacientes mayores de 18 años, obtuvo un beneficio con CPS, pero con valores más modestos que los pacientes más jóvenes.

4.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

- Estudio fase III multicéntrico, multinacional, prospectivo, aleatorizado y abierto. El número de pacientes fue adecuado para demostrar la no inferioridad de CPS.
- No se ha encontrado ningún estudio publicado comparando CPS frente de colistimetato nebulizado. Solamente existe un estudio no publicado (COLO/DPI/02/05) que comparaba estas dos presentaciones. Se trataba de un estudio con pocos pacientes ($n=16$) enfocado a determinar posibles efectos adversos del tratamiento. El seguimiento de los pacientes en este estudio fue de tan solo 8 semanas, por lo tanto, no es valorable en cuanto a eficacia de la nueva presentación.
- El comparador que se utiliza en el ensayo pivotal es la TN. Este tratamiento se administra en un régimen de dos veces al día durante 28 días, seguido de 28 días de

descanso por evitar la aparición de resistencias. El tratamiento con CPS se administra sin período de descanso cada 12 horas. No se sabe hasta qué punto los valores de función pulmonar se pueden comparar a causa de las diferencias en la posología de los medicamentos.

- El ensayo pivotal no deja de ser un estudio abierto con las limitaciones que este tipo de estudio suponen. Si bien es cierto, la medida de la efectividad del tratamiento (FEV_1) se hizo por investigadores independientes ciegos.
- La variable principal del estudio (FEV_1) es la más habitual en estudios hechos con pacientes afectados por fibrosis quística. No obstante, el EMA recomienda evaluar-la conjuntamente con variables más “duras” como pueden ser las exacerbaciones pulmonares agudas o resultados microbiológicos. Esto no se ha considerado en el estudio principal.
- El estudio COLO/DPI/02/06 tan solo tuvo una duración de 24 semanas, mientras que pacientes infectados crónicamente por *Ps. aeruginosa* están habitualmente sometidos a tratamientos mucho más largos. Se tendrían que evaluar a largo plazo el perfil de efectividad y seguridad del medicamento.
- Una de las ventajas de la nueva forma farmacéutica es la facilidad de uso del dispositivo y la rapidez en la administración de la dosis. Teóricamente, estas características darían lugar a un aumento en el cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes. Esta hipótesis no se reflejó en los resultados de estudio principal debido a que los pacientes más cumplidores fueron los de la rama de la TN.

4.3 Evaluación de fuentes secundarias

- Evaluaciones previas por organismos independientes:
 - **Revista Prescrire - Gener 2013:** No más eficaz que TN, con más efectos adversos. No está probado que el beneficio-riesgo sea favorable a CPS, por tanto, de elección tobramicina en forma nebulizada o en polvo seco.
 - **NICE - Gener 2013:** Usar CPS en pacientes afectados de FQ con infección crónica por *Ps aeruginosa* cuando los pacientes se benefician de un uso continuado de colistimetato pero no toleren la forma nebulizada, si no se tiene que considerar el uso de tobramicina.

5. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

5.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

Las reacciones adversas más frecuentes y/o más graves notificadas en base a todos los pacientes tratados en el ensayo fueron: Sabor desagradable (62%), tos (59,4%), irritación de garganta (43,9%), disnea (16,6%) y disfonía (10,7%).

Estas reacciones se detectaron en $\geq 1/10$ de la población estudiada; relación definida como muy frecuente.

5.2. Seguridad. Ensayos clínicos comparativos

COLO/DPI/02/06: De los 186 pacientes aleatorizados en la rama de CPS, 22 (11.83%) abandonaron el estudio por un efecto adverso. Este porcentaje fue inferior en la rama de TN, donde abandonaron 5 pacientes de 193 (2.59%).

El número de efectos adversos totales cualificados en los dos grupos fue muy similar (1232 CPS vs 1194 TN). Además, hasta un 91.3% de los pacientes dentro del estudio experimentó un efecto adverso en el tiempo que duró el ensayo. Se tiene que ir en cuidado a la hora de interpretar estas dadas, debido a que se tiene que tener en cuenta en tipo de población incluida en el estudio: Pacientes FQ con muchas comorbilidades. No obstante, sí que hubieron diferencias en los dos grupos en los efectos adversos considerados como moderados (65.8% vs 50.3%) o severos (25.7% vs 6.7%), con peores resultados para el CPS.

También se analizó la incidencia según el tipo de efecto adverso y se detectó un incremento en el grupo de CPS en la aparición de tos (75.4% vs 43.5%), alteración del gusto (62.6% vs 27.5%), irritación de garganta (45.5% vs 28.0%) y hemoptisis (10.7% vs 6.7%). Todo lo descrito anteriormente provoca que la tasa de efectos adversos relacionados con el tratamiento en el ensayo clínico COLO/DPI/02/06 sea mayor en el grupo de CPS (82.3%) que en el grupo de los tratados con TN (46.6%)

5.3. Precauciones de uso en casos especiales

Precauciones especiales

- En población pediátrica menor de 6 años, no está indicada la administración.
- No hay información de seguridad sobre el uso de Colobreathe® en embarazadas, por tanto, sólo estará indicado cuando el tratamiento sea estrictamente necesario.

Contraindicaciones

- En pacientes alérgicos al principio activo, sulfato de colistina o polimixina B.

Interacciones

- No hay experiencia en el uso de Colobreathe® con otros antibióticos inhalados.
- El uso concomitante con otros medicamentos nefro o neurotóxicos se tienen que vigilar.
- En el tratamiento concomitante con macrólidos o fluorquinolonas se tiene que tener especial atención en pacientes con Miastenia gravis.

6. AREA ECONÓMICA

6.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales

Tabla V. Evaluación económica.

Comparación de costes del tratamiento avaluado frente a otras alternativas				
	MEDICAMENTO			
	Colobreathe®	Promixin®	Colistina (GES®)	Tobramicina (Bramitob®)
Precio unitario por envase (PVL+IVA-descuento)	762,87 €	322,65 €	54,68 €	551,04 €
Presentación	56 cápsulas (1.662.500 UI)	30 viales (1MUI)	10 viales (1MUI)	56 ampolles (300mg/4mL)
Posología	1.662.500 UI/12h	1.000.000 UI /12h ¹ (2.000.000 UI/12h) ²	1.000.000 UI/12h ¹ (2.000.000 UI/12h) ²	300mg/12h ³
Coste tratamiento día	27,25 €	21,51 € ¹ 43,02 € ²	10,94 € ¹ 21,88 € ²	19,68 €
Coste tratamiento anual	9.946 €	8.372 € ⁴	4.880 € ⁴	3.592 € ⁵ 7.517 € ⁵
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	+ 1.574 €	-	- 3.492 €	- 4.780 € ⁵ - 855 € ⁵

¹ Suponiendo un tratamiento continuo durante todo el año a dosis de 1 MUI/12h.

² Suponiendo un tratamiento continuo durante todo el año a dosis de 2 MUI/12h.

³ Tratamiento durante 28 días y 28 días de descanso.

⁴ Coste tratamiento anual medio según dadas del registro de farmacia.

⁵ Coste tratamiento anual de paciente con tobramicina on/off + colistina.

Se entiende que, en el estudio económico, el comparador tiene que ser colistina nebulizada (Promixin®) porque será el medicamento que hipotéticamente tendrá que substituir la nueva presentación (Colobreathe®). Según la ficha técnica de Promixin®, la dosis puede variar entre 0.5-2 MUI/8-12h. Para saber qué dosis es la más habitualmente prescrita en nuestro hospital se han utilizado las dadas de dispensación ambulatoria. Según se puedo observar, de los 326 pacientes con tratamiento activo dentro del programa de medicación de FQ, 98 tenían un tratamiento activo con Promixin®. De estos, 87 pacientes (89%) tenían pautada una dosis de 1 MUI/12h y 5 pacientes (5%) una dosis de 2 MUI/12h. El resto tenían pautas menos habituales.

Por tanto, el coste medio por paciente y año de tratamiento con Promixin® ha estado de 8.372 €.

Debe tenerse en cuenta que en el coste anual por tratamiento con tobramicina es de 3.592 € y se le puede añadir el coste de la terapia de soporte con otros antibióticos nebulizados que se utilizan durante el mes de descanso.

Cabe destacar que 27 de los pacientes estaban en tratamiento con colistimetato GES® con un coste medio estimado por paciente y año de 4.880 €.

7. AREA DE CONCLUSIONES

7.1 Lugar en terapéutica. Condiciones de utilización en el hospital. Aplicaciones de las dadas y conclusiones en el hospital

Con la información disponible se puede concluir:

- 1- Colobreathe®, según la solicitud substituiría los tratamientos con colistina nebulizada (Promixin®) siempre y cuando los pacientes toleren la administración en polvo seco. En este punto cabe decir que no hay ningún tipo de ensayo comparativo entre las dos formas farmacéuticas. Se puede suponer que la eficacia del tratamiento será similar y que los efectos adversos de la nueva presentación serían mayores ya que se trata de un polvo seco que se deposita mayoritariamente en la orofaringe provocando tos y e irritación.
- 2- El dispositivo es más fácil de utilizar por parte de los pacientes y podría favorecer el cumplimiento del tratamiento por parte de los enfermos.
- 3- La inclusión de la nueva presentación supondría un incremento de la factura farmacéutica de 154.252 €, considerando una situación de pacientes y dosis similar a las actuales y con el precio de oferta actual.

Con estos datos, si se decide incluir, sería adecuado que el servicio solicitante, presente un protocolo indicando los pacientes candidatos a recibir el tratamiento con esta nueva presentación y que aporte dadas de efectividad y seguridad con la utilización de Colobreathe®

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Schuster A, Haliburn C, Döring G, Goldman MH. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study. *Thorax*. 2013; 68 (4):344-50.
2. 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).
3. 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(130):476-86.
4. Fitxa tècnica de Colobreathe® [En línia] AEMPS [consultat octubre de 2015] http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001225/WC500123690.pdf
5. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment Report: Colobreathe. EMEA/H/C/001225. 2011.
6. The National Institute for Health and Care Excellence. NICE. [Internet] [Consultat octubre 2015] Disponible a: <https://www.nice.org.uk/news/press-and-media/nice-gives-green-light-to-two-treatments-for-lung-infection-in-adults-and-children-over-six-with-cystic-fibrosis>

7. Anònim. Colistiméthate poudre à inhaler (Colobreathe) Pas mieux que la tobramycine.
La Reveu Prescrire Janvier 2013; 33: 12